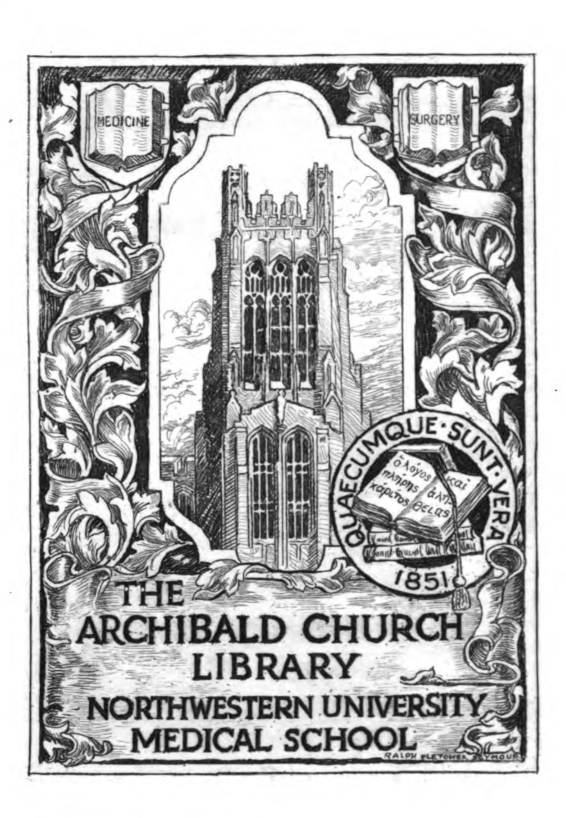



MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE·SUNT·VERA
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL
RALPH FLETCHER SEYMOUR



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. W. STRAUB IN MÜNCHEN, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN
IN BADEN-BADEN

UND

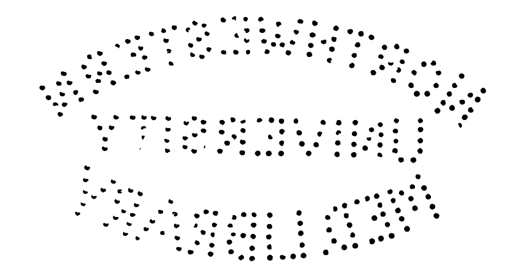
Dr. W. STRAUB
PROF. DER PHARMAKOLOGIE
IN MÜNCHEN

106. Band

(Mit 13 Abbildungen und 58 Kurven)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1925



Inhalt des 106. Bandes.

I.

Aus dem Pharmakologisch-pharmakognostischen Institut der deutschen Universität in Prag.

Beiträge zur Pharmakologie des Froschherzens [1]).

(Ausgeführt mit Unterstützung der deutschen Gesellschaft der Wissenschaften und Künste in der tschechoslovakischen Republik.)

Von

Dr. med. et rer. nat. Hedwig Langecker.

(Mit 6 Kurven und 1 Schema.)

(Eingegangen am 5. I. 1925.)

Inhaltsübersicht.

I. Die Akzeleransreizung als Analeptikum toxischer Herzstillstände.

Die Grundlage der folgenden Mitteilung sind Versuche, die durch eine bei einem Vorlesungsexperiment gemachte Beobachtung veranlaßt wurden: ein durch Pilokarpin am Frosch erzeugter Herzstillstand

1) Vorläufig mitgeteilt auf der 3. Tagung der Deutschen pharmakologischen Gesellschaft in Leipzig 1922 (s. auch dieses Archiv Bd. 96, S. XI).

wurde während einer elektrischen Reizung des Vagusstammes am Halse aufgehoben. Die im Anschluß an diese Beobachtung unternommenen Versuche mit anderen Substanzen, welche am Froschherzen Stillstände hervorrufen, ergaben, daß sowohl der Muskarinals auch der Pilokarpin- und Azetylcholin-, aber auch der Chloralhydratstillstand am Froschherzen durch Vagusstammreizung aufgehoben werden können. Die Angabe Boehms, daß nach Nikotininjektion ein Akonitinstillstand des Froschherzens durch Vagusstammreizung aufgehoben werden kann, veranlaßte auch 2 Versuche mit Akonitin. In der Phase des vorübergehenden Vorhof-Ventrikelstillstandes — der Sinus kam in meinen Versuchen nie zum Stehen — sah ich in einem von zwei Versuchen die Vagusstammreizung 2mal hintereinander normale Herzschlaggruppen auslösen.

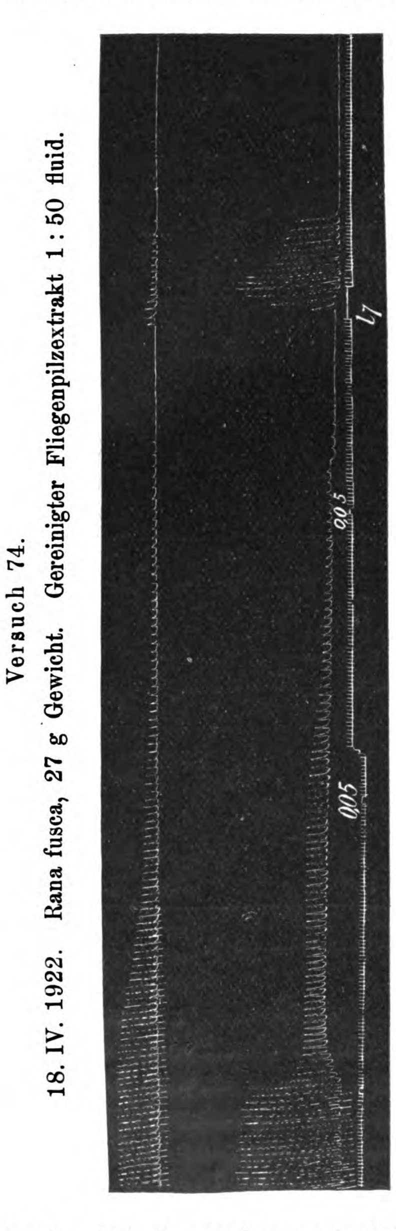
Im allgemeinen zeigten Frösche, deren Vagusstammreizung Akzeleration ergab (Akzeleransfrösche) das Phänomen (im folgenden als Sympathikusphänomen bezeichnet) regelmäßiger, aber auch Frösche, deren Vagusstammreizung Bradykardie oder Stillstand erzeugte (Vagusfrösche), lassen es meist nicht vermissen. Mit der Dauer der Vergiftung nimmt es an Dauer und Intensität ab. Oft setzt der Herzschlag erst einige Sekunden nach begonnener Reizung ein.

Der Muskarinstillstand wurde bei Vagusfröschen unter 13 Fällen 8mal, bei Sympathikusfröschen unter 16 Fällen 14mal, der Azetylcholinstillstand bei Vagusfröschen unter 4 Fällen 3mal, bei 2 Sympathikusfröschen in beiden Fällen, der Pilokarpinstillstand bei Vagusfröschen unter 8 Fällen 6mal, und endlich der Chloralhydratstillstand bei Vagusfröschen unter 6 Fällen 3mal, bei Sympathikusfröschen unter 8 Fällen 5mal aufgehoben. Als Beleg dafür diene Kurve 1, 2, 3 und 4.

Die durch die Nervenreizung ausgelösten Herzschläge sind niemals automatische Kammerschläge gewesen, sondern es erfolgte stets die Kontraktion von Sinus, Vorhof und Kammer in normaler Sukzession. Diese Herzschläge gehen also vom Sinus aus. Die beobachtete Wirkung der Vagusstammreizung steht in beachtenswerter Analogie zu der von Beer, sowie Dixon und Brodie gemachten Beobachtung, daß die elektrische Reizung des peripheren Vagusstumpfes bei der Katze imstande ist, den durch Muskarin bewirkten Bronchialmuskelkrampf aufzuheben.

Bedingt kann diese Wirkung der Vagusstammreizung am Halse des Frosches nur sein durch Reizung der im Vagusstamm verlaufenden Akzeleransfasern. Eine muskuläre Wirkung kommt nur insofern in Betracht, als die Inotropie durch die Akzeleransreizung gefördert

wird. Vom Muskarinstillstand ist es bekannt, daß die Reizbildung während des Stillstandes bis zu einem gewissen Grade normal ab-



Versuch 74.
18. IV. 1922. Rana fusca, 27 g Gewicht. Gereinigter Fliegenpilzextrakt 1 : 50 fluid.

Versuch 66.
14. IV. 1922. Rana fusca, 25 g Gewicht. Gereinigter Fliegenpilzextrakt 1 : 40 fluid.

Kurve 1. Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Vagusstammreizung.

läuft. Bei den anderen angeführten Stillständen wird das Verhalten der Aktionsströme noch festzustellen sein.

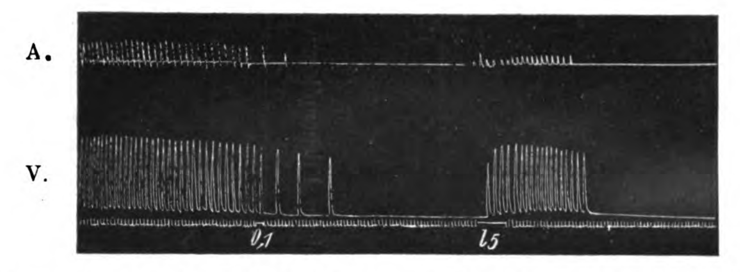
Erst lange, nachdem unsere Untersuchungen abgeschlossen waren, fanden wir die beiden Mitteilungen von E. H. Hering über die Beobachtung, daß das schlaglose, überlebende Säugetierherz durch isolierte Reizung des Akzelerans zum Schlagen gebracht werden konnte. Abgesehen davon, daß es sich in den Heringschen Versuchen nicht um die Beseitigung von Giftwirkungen gehandelt hat,

Versuch 76.

19. IV. 1922. Rana fusca, 29 g Gewicht. Pilokarpinchlorhydrat von Gehe & Co. 0,5 %.

A.

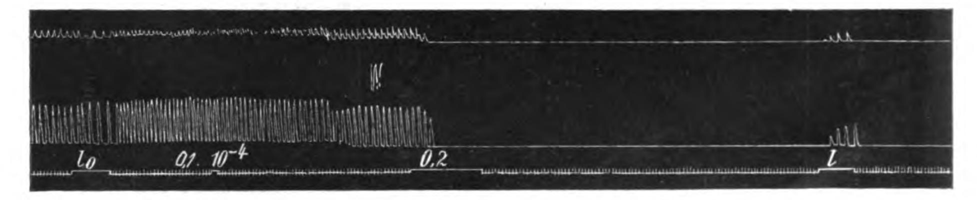
V.



Kurve 2. Aufhebung des Pilokarpinstillstandes durch Vagusstammreizung.

Versuch 148.

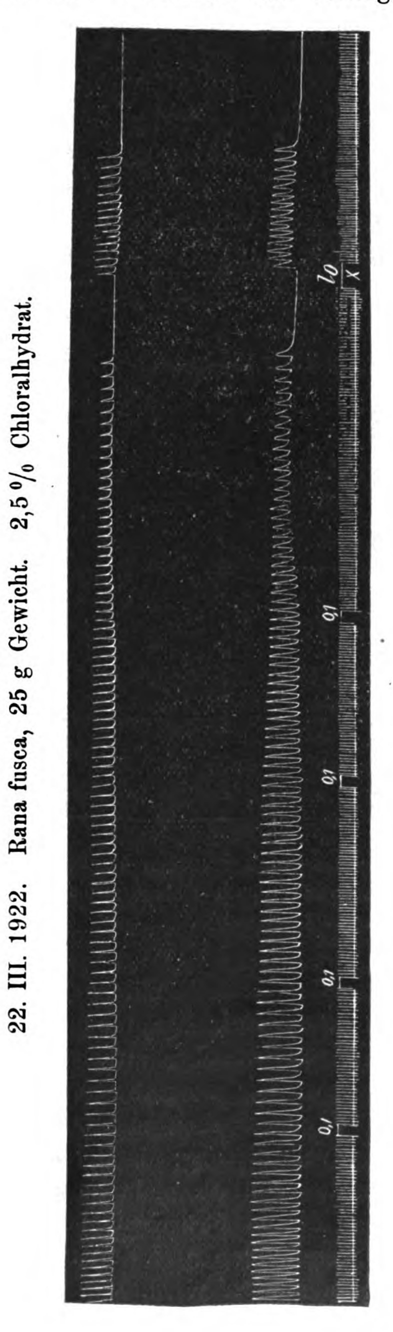
30. V. 1922. Rana fusca, 27 g Gewicht. Azetylcholinchlorhydat 1 : 10000.



Kurve 3. Aufhebung des Azetylcholinstillstandes durch Vagusstammreizung.

ist das Sympathikusphänomen, welches wir fanden und studierten, anderer Natur, da es sich dabei um die gleichzeitige Reizung von Akzelerans und Vagus handelt, während in den meisten Versuchen von Hering der Vagus nicht nur nicht gereizt, sondern sogar durch eine vorangegangene Atropininjektion ausgeschaltet worden ist. Immerhin sei ausdrücklich Herings Priorität der Beobachtung hervorgehoben, daß ein schlagloses Säugetierherz durch Akzeleransreizung zum normalen Schlagen (unter Umständen zu automatischen Kammerschlägen) veranlaßt werden kann.

In engerer Beziehung zu unserem Thema stehen die gleichfalls erst nach Abschluß der vorliegenden Untersuchungen gefundenen



Versuch 29.
22. III. 1922. Rana fusca, 25 g Gewicht. 2,5 % Chloralhydrat.

Versuch 46.
2. IV. 1922. Rana fusca, 25 g Gewicht. 1 % Chloralhydrat.

A.
V.

Kurve 4. Aufhebung des Chloralhydratstillstandes durch Vagusstammreizung.

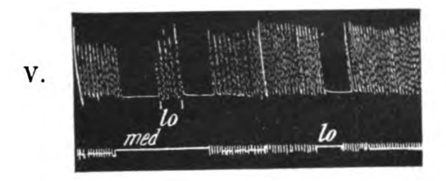
Angaben von Schelske (Heidelberg 1860) und E. v. Cyon (1867), daß das durch Erwärmung zum Stehen gebrachte Froschherz durch elektrische Reizung des Vagusstammes von neuem zum Schlagen kommt (zitiert nach Hering).

Die Muskarin-, Pilokarpin- und Azetylcholinstillstände werden als durch Reizung der peripheren Vagusendigungen bedingt aufgefaßt. Es war daher zu prüfen, ob ein durch Vagusreizung zum Stillstand gebrachtes Herz während dieser Reizung auf eine Akzeleransreizung reagiert. Das konnten wir in der Tat zeigen. Wird an einem dekapitierten Frosch nach Durchschneidung des einen Vagusstammes am

Versuch 191.

14. VII. 1922. Rana fusca, 30 g Gewicht.

V.



Versuch 203.

20. VII. 1922. Rana fusca, 25 g Gewicht.



Kurve 5. Beeinflussung des durch Reizung des einen intakten Vagus von der Medulla oblongata aus erzeugten Herzstillstandes durch Reizung des anderen durchschnittenen Vagusstammes.

Halse durch Reizung des Querschnittes der Medulla oblongata Herzstillstand herbeigeführt, so löst während der Reizung eine mit einem zweiten Stromkreis ausgeführte Reiznng des durchschnittenen Vagus der anderen Seite ein bis mehrere Herzschläge normaler Sukzession aus. Dieser Versuch wurde an fünf Vagusfröschen mehrmals ausgeführt, bei vier von ihnen mit positivem Erfolg; als Beleg diene Kurve 5. An Akzeleransfröschen wurde er noch nicht ausgeführt; es ist jedoch anzunehmen, daß er an diesen Fröschen, bei denen schon die gleichzeitige Vagus-Akzeleransreizung durch Stammreizung Akzeleranseffekt hat, um so deutlicher ausfallen wird.

Doch ist zwischen dieser auf höchstens einige Schläge beschränkten Aufhebung des durch isolierte Vagusreizung erzeugten Stillstandes durch additive Vagus-Akzeleransreizung am Halse und der prompten, während der ganzen Reizung anhaltenden, ja sie oft überdauernden Wirkung der Vagusstammreizung auf die genannten toxischen Stillstände ein für die Deutung sicher nicht gleichgültiger, erheblicher Unterschied. Zweifellsos muß durch die genannten Substanzen die Erregbarkeit des Sympathikus oder seines Erfolgsorganes gesteigert worden sein, oder wenn man will, müssen aus Vagusfröschen Sympathikusfrösche geworden sein.

Daß der Muskarinstillstand des Froschherzens durch Reizung des Vagusstammes aufgehoben werden kann, ist von Jordan, Löwit und Gaskell bereits beschrieben worden. Löwit faßt die Muskarinwirkung der Art auf, »daß das Gift eine Erregbarkeitsherabsetzung oder Vernichtung jener Apparate bedingt, von denen die motorischen Impulse für den Herzmuskel ausgehen, daß aber in einem gewissen Stadium dieser Erregbarkeitsherabsetzung Reize, welche den motorischen Apparaten auf der Bahn bestimmter Vagusfasern zugeleitet werden, neuerdings einen Erregungszustand auslösen können, welcher den Herzmuskel für eine bestimmte Zeit zur Wiederaufnahme der Kontraktionen zu veranlassen imstande ist. Die durch Muskarin ausgelöste Vernichtung der Erregbarkeit der motorischen Apparate kann nur als eine relative bezeichnet werden«. Gaskell faßt das Phänomen als Sympathikuswirkung auf; denn er erzielte denselben Effekt, wenn er den Sympathikus isoliert reizte.

Außer von Löwit wird sonst vielfach für eine stärkere Muskarinvergiftung eine vaguslähmende Wirkung diskutiert auf Grund der Beobachtung, daß während einer durch Muskarin hervorgerufenen Bradykardie die Vagusstammreizung unwirksam wird. Für noch kleinere Muskaringaben wird hingegen übereinstimmend eine Steigerung der Vaguserregbarkeit angegeben (beim Säugetier von Schott und Fleischhauer, für den Frosch Glur, Jonescu, Honda, Loewi). Von den Beobachtern, die für größere Muskarindosen eine Vaguslähmung diskutieren, verlegt sie Jonescu in das Nervenende, die Reizwirkung des Muskarins in die myoneurale Verbindung. Honda nimmt an, daß jener Teil der nervösen Hemmungsvorrichtung nikotinartig gelähmt wird, der zwischen den eigentlichen Fasern und dem Teil eingeschaltet ist, auf den Muskarin erregend wirkt; das Zwischenglied wird also gelähmt, so daß die Vagusreizung ihre hemmende Wirkung auf die Herzbewegung verliert, während die eigentlichen nervösen Endapparate die Erregbarkeit beibehalten und durch Mus-

karin erregt werden, was im wesentlichen mit der Auffassung Jonescus übereinstimmt. Loewi sah die Vagusunerregbarkeit auch am Kaninchen, betont aber mit Schott die Inkonstanz der Erscheinung beim Säugetier gegenüber ihrer Konstanz beim Frosch; nach Rothberger und Winterberg ist die beim Hund während der Muskarinvergiftung auftretende Vagusunerregbarkeit nicht durch Vaguslähmung, sondern in allen Fällen durch die bestehende Kammerautomatie bedingt; die Vorhofstätigkeit sahen sie durch Vagusreizung gehemmt. Beim Frosch wies aber Loewi nach, daß im Stadium der »Vaguslähmung« nach Muskarin keine Kammerautomatie besteht. Die Muskarinwirkung verlegt er in die Nervmuskelverbindung und macht für die elektrische Unerregbarkeit des Vagusstammes die starke toxische Erregung seiner Enden verantwortlich, welche eine Reizsuperposition nicht zulasse.

Zweifellos ist bei diesen Erklärungsversuchen übersehen worden, daß beim Frosch die Vagusstammreizung am Halse gleichzeitig die Akzeleransfasern trifft. Das Unwirksamwerden der Vagusstammreizung in der Muskarinbradykardie ist gleichen Wesens wie die Aufhebung des Mukarinstillstands durch die Vagusstammreizung; beide sind bedingt durch ein Übererregbarwerden des Sympathikus. Die Vagusendigungen sind nicht gelähmt, eher übererregbar. Cushny sah auch beim Frosch bei der isolierten Vagusreizung von der Schädelhöhle aus, daß es nach Muskarinvergiftung leichter gelingt, durch Vagusreizung Herzstillstand zu bekommen, als vor der Vergiftung. Solange das Herz überhaupt schlägt, fand er den Vagus erregbar. Trotz dieser bestehenden, ja gesteigerten Erregbarkeit des Vagus ist die Vagusstammreizung im bradykardischen Stadium nicht nur von keinem Vaguseffekt, sondern vielmehr stets von Beschleunigung des Herzschlages gefolgt (Löwit, Loewi).

Es dürfte ein wesentlicher Unterschied zwischen der sogenannten Vaguslähmung durch Muskarin beim Säugetier und Frosch bestehen. Bei ersterem scheint immer Ventrikelautomatie die Vagusreizung an der Kammer unwirksam zu machen. Von einer Lähmung im strengen Sinne des Wortes kann auch beim Frosch kaum die Rede sein, da trotz der Unwirksamkeit der Vagusstammreizung im bradykardischen Stadium mehr Muskarin das Herz zum Stillstand bringt. Viel zutreffender ist die Annahme einer Erregbarkeitssteigerung des Sympathikus durch Muskarin, wie sie schon normalerweise bei sogenannten Akzeleransfröschen besteht. Auch deren Herz wird durch Reizung der Medulla oblongata zum Stillstand gebracht (s. unten). Ihr Vagus ist also erregbar, die akzelerierende Wirkung der Vagusstamm-

reizung daher die Folge der Übererregbarkeit des Sympathikus. Beim Muskarin betrifft die Erregbarkeitssteigerung beide Nerven, die des Akzelerans überwiegt jedoch; dazu kommt, daß wahrscheinlich der Akzelerans peripherer angreift als der Vagus. Die oben erwähnte Durchbrechung des medullär erzeugten Vagusstillstandes an Vagusfröschen durch additive Vagusstammreizung kann durch die von Tschermak angenommene funktionelle Verknüpfung der Hemmungsapparate beider Vagi erklärt werden, die durch eine zentrifugale Leitung die Hemmungsfunktion des kontralateralen Vagus beeinträchtigt (und von einer in diesem selbst aufsteigenden Leitung reflektorisch im Tonus erhalten wird). Es würde also durch die isolierte Vagusreizung auf der einen Seite der Erfolg der Vagusstammreizung der anderen Seite beim Vagusfrosch gewissermaßen in den wie bei einem Sympathikusfrosch umgewandelt[1]). Der Umstand, daß die auf diese Weise zustandekommende Reizung des Sympathikus die isolierte Vagusreizung zu unterbrechen vermag, kann mit der Annahme eines periphereren Angriffspunktes des Akzelerans zu erklären versucht werden. Aus der Literatur läßt sich einiges zur Stütze dieser Annahme anführen: Rothberger und Winterberg konnten zeigen, daß beim Hund der Akzelerans sich physiologisch bis in die Kammer hinein verfolgen läßt, während der Vagus auf sie keine Wirkung ausübt. Nach F. B. Hofmann führt der Scheidewandnerv beim Frosch nur negativ inotrope Fasern. Wenn das auch nach Ruttgers nicht streng gilt, so wird doch auch von ihm die Anzahl der im Scheidewandnerven durch ihn nachgewiesenen negativ chronotropen Fasern für viel geringer an Zahl angenommen als im Vagusstamm bzw. am Sinus. Auch die von Asher über das Wesen antagonistischer Nervenwirkung entwickelten Anschauungen sind hier zu erwähnen. Im Gegensatz zu Gaskell nimmt er mit Ludwig an, daß die beiden extrakardialen Herznerven an verschiedenen Stellen in das Getriebe des Herzens eingreifen und besondere Apparate im Erfolgsorgan haben; er und seine Schüler konnten zeigen, daß die Vaguserregbarkeit unabhängig von der Temperatur ist, während die Frequenz des Herzschlages sich sehr abhängig von der Temperatur erweist und daß die Wirkung des Akzelerans beim Säugetier unabhängig von der Größe des Vagustonus ist, sowie durch Vaguslähmung nicht beeinflußt wird.

Zweifellos kann der von uns angenommene periphere Angriffspunkt des Akzelerans nur im Zusammenhang mit einer Erregbar-

---

1) Hierher gehört die Angabe von J. Dogul und E. Grabe, daß bei gleichzeitiger Reizung des peripheren und zentralen Stumpfes des durchschnittenen Vagus kein oder nur ein kürzerer Herzstillstand erhalten wird.

keitsdifferenz beider Nerven für die Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Vagusstammreizung herangezogen werden. Denn andernfalls müßte die Vagusstammreizung beim Frosch immer eine Akzeleration hervorrufen, was sie jedoch nur unter bestimmten Bedingungen tut. Zu denken ist aber auch an einen differenten Wirkungsmechanismus der elektrischen Vagusstammreizung und der toxischen Reizung des Nervenendes.

Über Aufhebung der durch Pilokarpin, Azetylcholin und Chloralhydrat am Froschherzen ausgelösten Stillstände durch elektrische Reizung des Vagusstammes am Halse ist in der Literatur nichts erwähnt. Wir halten diese Aufhebungen, ebenso wie die des Muskarinstillstandes, für durch Sympathikusreizung bewirkt. In der Arbeit Loewis über den Einfluß von Chloralhydrat auf den Erfolg der Vagusreizung ist aus dem Protokoll des Versuches 10 zu entnehmen, daß das von uns studierte Phänomen in diesem Versuch eingetreten war. Es wird aber im Text weder beschrieben noch überhaupt erwähnt.

II. Pharmakologische Analeptika bei toxischen Herzstillständen.

Um in das Wesen der Wirksamkeit der Vagus-Akzeleransreizung bei diesen Stillständen Einblick zu gewinnen, wurde zunächst in einer Reihe antagonistischer Versuche sowohl bei Vagus- als auch bei Akzeleransfröschen das Verhalten der durch die genannten Substanzen bedingten Stillstände gegenüber verschiedenen Giften untersucht.

Die, wie seit langem bekannt, nicht immer Hemmung ergebende Vagusstammreizung beim Frosch ist nach Versuchen Coris bedingt durch ein, jahreszeitlichen Schwankungen unterliegendes, Gleichgewicht zwischen der Erregbarkeit des Vagus und Sympathikus. Die Regel ist das Überwiegen des Vagus bei der Stammreizung. Bei Winterfröschen ergibt die Vagusstammreizung fast immer Vaguswirkung. Doch kommen auch gelegentlich Sympathikusfrösche vor. Meine Erfahrungen beziehen sich auf 204 Versuche, die in der Zeit vom 23. II. bis zum 27. VII. 1922 ausgeführt wurden. Ein Überwiegen der Akzeleranswirkung bei der Stammreizung in der großen Mehrzahl der untersuchten Tiere war nur von Anfang April bis Ende Mai zu beobachten. Bei 5% aller untersuchten Frösche hatte die Vagusstammreizung weder Vagus- noch Sympathikuswirkung. Unter den Vagusfröschen, deren Vagusstammreizung Bradykardie oder Stillstand zur Folge hatte, zeigten 76% eine der Vaguswirkung nachfolgende Akzeleration. Reine Vagusfrösche, die das nicht zeigen, waren daher selten. Die nachfolgende Svmpathikuswirkung wird meist durch längere Latenz bedingt gedeutet, kann aber auch durch längeres

Überdauern der Erregung erklärt werden. Überdauert doch auch der Vaguseffekt den Reiz. Unter den Sympathikusfröschen, deren Vagusstamm bei der Reizung Akzeleration ergab, war diese in der Mehrzahl der Fälle mit einer negativ inotropen Wirkung auf den Vorhof verbunden. Nur in 24% der Sympathikusfrösche hatte die Vagusstammreizung wie am Ventrikel auch eine positive inotrope Wirkung auf den Vorhof. Solche reine Sympathikusfrösche sind daher ebenso selten, wie reine Vagusfrösche. In etwa 4% der Fälle kamen Frösche zur Beobachtung, bei denen die Vagusstammreizung bis zu einem gewissen Rollenabstand Vaguseffekt, bei größerem hingegen Akzeleranswirkung hatte; ganz selten (1,5%) waren schließlich Frösche, deren Vagusstammreizung auf der einen Seite Akzeleranseffekt, auf der anderen hingegen Vaguseffekt ergab.

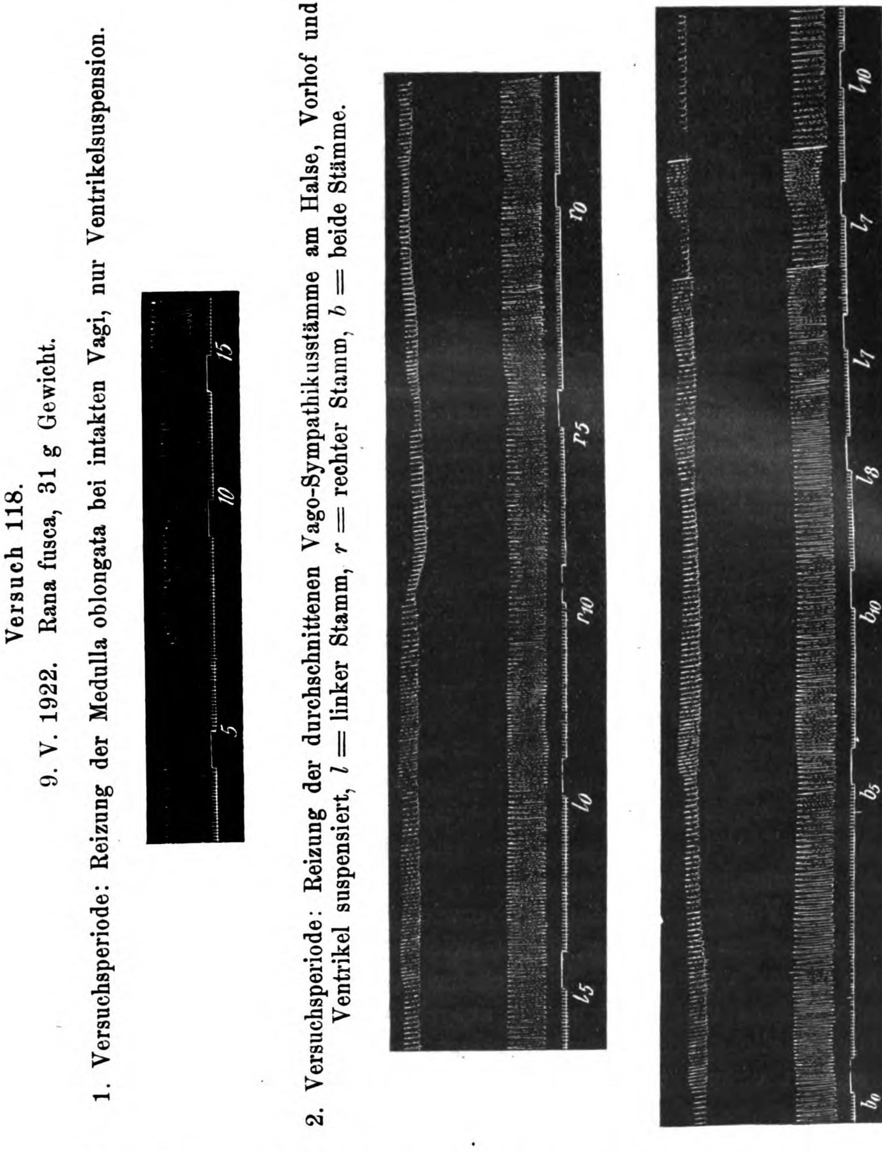
Für die Auffassung Coris spricht, daß die den Ausgangspunkt unserer Untersuchung bildende Aufhebung der genannten toxischen Stillstände durch die Vagusstammreizung auch bei Vagusfröschen gelingt, also auch sie einen erregbaren Sympathikus haben. Außerdem läßt sich umgekehrt auch der direkte Nachweis liefern, daß bei Sympathikusfröschen der Vagus erregbar ist. Eine isolierte Vagusreizung beim Frosch ist in einfacher Weise auch ohne die Präparation nach Gaskell durch Reizung des Querschnittes der Medulla oblongata, außerdem indirekt durch den Goltzschen Klopfversuch bzw. Grenzstrangreizung nach Bernstein möglich. Ich habe an 8 Sympathikusfröschen die Reizung des Medullaquerschnittes vorgenommen und in allen Fällen Herzstillstand bekommen (Kurve 6).

In der folgenden Tabelle 1 ist neben der Wirkung der Vagusstammreizung die Wirkung einer Reihe von Giften auf die durch die eingangs erwähnten Substanzen hervorgerufenen Herzstillstände, wie ich sie bei den beiden Froschtypen beobachtet habe, mit einschlägigen Literaturangaben zusammengestellt.

Die Versuche wurden an vorwiegend männlichen Exemplaren von Rana fusca ausgeführt, deren Gewicht zwischen 12—45 g schwankte. Den Tieren wurde unter möglichster Vermeidung größerer Blutverluste Gehirn und Rückenmark ausgebohrt und die Nervi vagi am Halse möglichst hoch hinauf freigelegt, durchschnitten, mit Kautschukmembran unterlegt und durch Kanalelektroden hindurchgezogen[1]). Die Reizung erfolgte mit dem sekundären Strom eines Induktoriums,

1) Das verwendete Froschbrett und die eingehaltene Methodik wurde von Prof. W. Wiechowski am Pharmakologenkongreß in Freiburg 1921 demonstriert. Die Atrioventrikulargrenze ist hierbei fixiert, so daß Vorhof und Ventrikel ihre Kontraktionen voneinander unabhängig verzeichnen können.

und zwar war jeder Nerv für sich durch einen besonderen Stromkreis reizbar. Die Injektionen der Lösungen erfolgten durch die Vena



Versuch 118.

9. V. 1922. Rana fusca, 31 g Gewicht.

1. Versuchsperiode: Reizung der Medulla oblongata bei intakten Vagi, nur Ventrikelsuspension.

2. Versuchsperiode: Reizung der durchschnittenen Vago-Sympathikusstämme am Halse, Vorhof und Ventrikel suspensiert, l = linker Stamm, r = rechter Stamm, b = beide Stämme.

Kurve 6. Reizung des Medullaquerschnittes beim Sympathikusfrosch.

abdominalis zu 0,1—0,2 ccm. Bei dieser Präparation zeigen die Frösche in der Peripherie (Zunge und Schwimmhaut der Hinterextremitäten) keine Zirkulation. Gegenüber der Methode des isolierten

Herzens (nach Straub-Fühner) besteht der Unterschied, daß die Substanzen zuerst in den Vorhof gelangen und sich das Herz entleert. Ein spontanes Wiederschlagen wurde nicht beobachtet. Ebenso war die folgende Injektion von indifferenten Stoffen unwirksam; sie bewirkten also kein Auswaschen.

Mit den jahreszeitlichen Schwankungen der Erregbarkeit des Vagus und Sympathikus hängen wahrscheinlich die seit langem bekannten Unregelmäßigkeiten der Wirkungen gewisser Gifte auf das Froschherz zusammen. Hier ist besonders etwa vorhandener Differenzen zwischen Vagus- und Akzeleransfröschen hinsichtlich der Empfindlichkeit gegen die den studierten Herzstillstand bewirkenden Stoffe zu gedenken.

An Sommerfröschen wurde das Muskarin vielfach weniger wirksam gefunden als an Winterfröschen (Löwit, Harmsen, Lean, Honda). In meinen Versuchen war ein solcher Unterschied zwischen Vagus- und Sympathikusfröschen nicht auffallend. Das verwendete Muskarinpräparat, ein weitgehend gereinigter Fliegenpilzextrakt, erzeugte auch an Sympathikusfröschen in 18 von 19 Fällen einen prompten Herzstillstand, andererseits versagte es in 6 Versuchen an undefinierten Fröschen zweimal.

Von Pilokarpinpräparaten standen zwei zur Verfügung, die sich verschieden verhielten: ein Pilokarpinchlorhydrat von Hoffmann-La Roche (Schmp. 195—198° ohne Bräunung) bewirkte bei beiden Froschtypen schon in Lösungen von 1 : 10000 Herzstillstand, der wohl nicht spontan, aber nach weiterer Giftzufuhr zeitweise von normalen Schlagperioden unterbrochen wurde. Ein anderes von Gehe & Co. bezogenes Pilokarpinchlorhydrat (Schmp. 191—195° unter Bräunung) erzeugte einen dauernden, durch weitere Giftzufuhr nicht behebbaren Herzstillstand, jedoch nur an Vagusfröschen (11 Versuche), an Sympathikusfröschen (2 Versuche) vermochte es bloß Verlangsamung des Herzschlages zu erzeugen. Im Juli waren aber auch Vagusfrösche (3 Versuche) dagegen resistent und reagierten ausschließlich nur mit Bradykardie[1]). Es scheint also die gelegentliche Wirkungslosigkeit des Pilokarpins quoad Herzstillstand nicht immer durch das Überwiegen der Erregbarkeit des Sympathikus über die des Vagus bedingt zu sein. Etwas ähnliches mag, beiläufig bemerkt, auch für das Nikotin gelten. Ob bei typischen Sympathikusfröschen der vorübergehende Herzstillstand durch Nikotin überhaupt auslösbar ist,

---

1) Nachträglich im September angestellte drei weitere Versuche bei Vagusfröschen führten nur in einem Falle zu Herzstillstand.

konnte noch nicht festgestellt werden. Doch beobachteten wir, daß er sich im März dieses Jahres an Vagusfröschen gut demonstrieren ließ, während im Juni und Juli auch an Vagusfröschen nur die Aufhebung der Wirksamkeit der Vagusstammreizung bei erhaltener Wirksamkeit der Sinusreizung, nicht aber der typische, der Synapsenlähmung vorangehende, Herzstillstand durch Nikotin herbeigeführt werden konnte. (Ebenso verhielt sich ein Vagusfrosch im September.) Nur das Pilokarpinchlorhydrat von Gehe & Co. wurde zur Erzeugung des Pilokarpinstillstandes benutzt, dessen Beeinflussung geprüft werden sollte. Die zur Erzeugung eines Stillstandes nötigen Dosen schwankten zwischen 0,1—0,5 mg.

Die Azetylcholinversuche wurden mit einem von Kahlbaum bezogenen Chlorhydrat ausgeführt; das Präparat wurde in einem evakuierten Exsikkator aufbewahrt und zu jedem Versuch frisch eingewogen; die Wirksamkeit des Azetylcholins zeigte in meinen Versuchen keinen Unterschied bei Vagus- und Sympathikusfröschen, dagegen fielen große individuelle Schwankungen der Empfindlichkeit gegen dieses Gift auf. Die zum Stillstand führenden Konzentrationen schwankten zwischen $1:10^2$—$1:10^5$. Unterschwellige Dosen führten nur zu ganz kurzen, spontan zurückgehenden Stillständen. Beide Froschtypen verhielten sich gelegentlich refraktär. Von 12 Vagusfröschen wurde bei zweien Ende Juli, bei einem von drei Sympathikusfröschen Ende Juni selbst mit 1%iger Lösung kein Herzstillstand erzielt.

Auch gegen Chloralhydrat unterschieden sich in meinen Versuchen Vagus- und Sympathikusfrösche nicht hinsichtlich der Stillstand auslösenden Dosen. Es wurde mit Konzentrationen von 0,5 bis 2,0% gearbeitet. Die zum Stillstand führenden Dosen schwankten bei beiden Froschtypen zwischen 2—30 mg. In einer großen Reihe von Fällen erwiesen sich die sonst den Stillstand aufhebenden Stoffe nacheinander injiziert als wirkungslos. Als letztes wurde immer Adrenalin versucht. War auch dieses ohne Wirkung, so wurden die Versuche als mißlungen verworfen und nicht in die Tabelle aufgenommen. Von im ganzen 42 ausgeführten Versuchen mit Chloralhydrat war es der Art in 20, also etwa der Hälfte der Fälle gleichzeitig mit dem Stillstand zum Absterben des Herzens gekommen. Von diesen 20 Fällen wurde unmittelbar nach eingetretenem Stillstand nur achtmal die Vagusstammreizung vorgenommen, sie war bei 4 von diesen Fällen erfolgreich, versagte aber am Schluß des Versuches, nachdem die antagonistischen Substanzen vergeblich injiziert worden waren, auch. Niemals beobachteten wir einen Erfolg der

Nervenreizung, wenn Adrenalin versagt hatte, dagegen gelegentlich ein Versagen der Nervenreizung, aber Erfolg der pharmakologischen Beeinflussung: 3 Versuche mit Calciumchlorid, 2 Versuche mit Kampfer, 1 Versuch mit Coffein. In die eingangs gegebene Statistik des Erfolges der Nervenreizung sind natürlich jene Fälle nicht aufgenommen worden, in denen das Herz zum Absterben gekommen war, sondern nur jene, in welchen die Stillstände sich durch Pharmaka hatten beheben lassen. In 8 der 20 mißlungenen Versuche kam der Ventrikel zuerst zum stehen, während der Vorhof noch einige Sekunden weiter schlug. Die 20 mißlungenen Versuche betrafen 13 Vagus- und 7 Sympathikusfrösche.

Die durch die in der Tabelle weiter angeführten Stoffe: Hypophysenextrakt und Ergotamin herbeiführbaren Herzstillstände konnten bei Sympathikusfröschen durch Reizung des Vago-Akzelerans nicht aufgehoben werden. 3 Versuche mit Hypophysenextrakt und 2 Versuche mit Ergotamin. In einem Versuch an einem Vagusfrosch konnte der Ergotaminstillstand durch Vagusstammreizung ebenfalls nicht aufgehoben werden. Die Aufhebbarkeit des Hypophysenextraktstillstandes an Vagusfröschen bleibt noch zu prüfen. Die Beeinflußbarkeit des Kaliumchloridstillstandes durch Vagusstammreizung konnte bisher bloß an Vagusfröschen geprüft werden. Es ergab sich, daß bei diesen Tieren der Kaliumchloridstillstand durch Vagusstammreizung nicht aufgehoben werden kann. Wie sich Sympathikusfrösche hierbei verhalten, ist noch festzustellen. Trotz dieser Unvollkommenheit sind die Versuche in die Tabelle aufgenommen, weil sich eine pharmakologische Beeinflussung dieser Stillstände ergeben hatte.

Von den Herzstillstände bewirkenden Stoffen sind also zunächst jene der Prüfung unterworfen worden, welche nach den geltenden Anschauungen durch Reizung der Vagusendigungen wirksam sind: Muskarin, Pilokarpin und Azetylcholin — das ebenfalls mit dem Vagus in Zusammenhang gebrachte Physostigmin ist nicht imstande, Herzstillstand zu erzeugen — und dann als Vertreter der narkotischen Herzlähmer, welche über die Lähmung der Reizerzeugung die Muskulatur ergreifen, das Chloralhydrat. Welche Elementarwirkung den Stillständen, die durch Kaliumsalze, Hypophysenextrakt und Ergotamin herbeigeführt werden, zugrunde liegt, ist derzeit nicht bekannt; nach Kolm und Pick soll Kalium am Oberherzen erregend, am Ventrikel lähmend wirken. Andere herzlähmende Stoffe, namentlich Chinin, Arsen, Phosphor, Kupfer usw. bleiben noch zu prüfen.

Die gewählte Versuchsanordnung, bei der die injizierten Gifte wenigstens teilweise wieder aus dem Herzen entleert werden, ist

nicht geeignet, die Frage zu entscheiden, ob bei Vagusfröschen von den genannten Stoffen andere Dosen zur Herbeiführung des Herzstillstandes notwendig sind, als bei Sympathikusfröschen. Diese Frage muß daher einer besonderen Untersuchung vorbehalten bleiben.

Als antagonistische Stoffe wurden zunächst Gifte verwendet, die nach den geltenden Anschauungen

1. die Vagusenden lähmen: Atropin,

2. die Akzeleransenden erregen: Adrenalin, Thyreoideaextrakt, Kokain,

3. die Reizbildung fördern: Coffein,

4. an der Muskulatur erregend angreifen: Coffein, Physostigmin, außerdem der Kampfer, dessen Wirkungsweise am Herzen noch strittig ist, Calciumsalze, die Digitalisstoffe und das Pilokarpin, das letztere deshalb, weil es, wie bekannt, den Muskarinstillstand aufzuheben imstande ist.

Zu den Angaben der Tabelle 1 ist zu bemerken:

1. Im Muskarinstillstand erwies sich der Kampfer von 7 Versuchen 5 positive) als wirksamer Antagonist, was zuerst Harnack und Witkowski beschrieben haben. Die Ausgangsfrequenz der Herzschläge wurde während der Aufhebung durch Kampfer nicht erreicht und auch die Kontraktionsstärke des einzelnen Herzschlages blieb gegen die Norm zurück, was auch schon Harnack und Witkowski erwähnen. Nach größeren Gaben ist die Aufhebung dauernd und durch neuerliches Muskarin kein Stillstand mehr zu erzielen (2 Versuche).

Mit Rücksicht auf die Wirkung vieler ätherischer Öle, den Herzstillstand durch Vagusstammreizung beim Frosch zu verhindern (Stroß), wurde im Muskarinstillstand noch geprüft: Carvon (0,16 : 200), Borneol gesätt., Terpineol (0,2 : 50), Menthol (0,05 : 200), Cinnamal (0,2 : 50), Citral (0,2 : 50), ferner Valyl (0,1 : 100). Nur mit Carvon, Borneol und Citral gelang es in einem von je 2 Versuchen, den Muskarinstillstand vorübergehend aufzuheben, aber auch hier blieben die Herzschläge hinsichtlich Frequenz und Höhe weit hinter dem Normalen zurück; alle übrigen untersuchten ätherischen Öle vermochten den Muskarinstillstand nicht aufzuheben. Aus der Literatur sei noch angeführt, daß Harnack und Witkowski dem Kampfer analog folgende Substanzen den Muskarinstillstand aufheben sahen: Phenylglykokoll, Anilinsulfat, Monobromkampfer, Ol. arnicae, Cumarin. Lewin beschreibt die Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Bornylamin und Amidokampfer.

Die Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Nebennierenextrakte hat Gottlieb zuerst beschrieben. In 8 Versuchen habe ich Adrenalin nur einmal wirkungslos gefunden, während auch hier Atropin wirkte. In zwei dieser Versuche sah ich die Wirkung des Adrenalins nur etwa 2 Minuten anhalten. Viel öfter versagte das Adrenalin gegenüber dem durch Azetylcholin bewirkten Herzstillstand.

Coffein versagte unter 9 Versuchen einmal, in welchem Versuch eine folgende Kampferverabreichung den Herzstillstand beseitigte. Die Coffeinwirkung hielt 4—7 Minuten an.

Theobromin und Theocin, welche vergleichsweise herangezogen wurden, ergaben zwar in je 3 Versuchen eine Aufhebung des Muskarinstillstandes, die 3—5 Minuten anhielt, jedoch kam es nur zu kleinen Kontraktionen, die nach größeren Dosen nicht an Größe zunahmen.

Die Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Calciumsalze wurde zuerst von Ishizaka und Loewi mitgeteilt. Aus den Versuchen Zondeks geht hervor, daß die Wirkung der Calciumsalze im Muskarinstillstand vorübergehend ist.

Da nach Cori Schilddrüsenextrakt imstande ist, eine Vaguswirkung der Vagusstammreizung zu beseitigen, habe ich auch ihn im Muskarinstillstand geprüft. Der einzige mit einem Tablettenpräparat von Richter (0,2 g Drüse : 1 ccm Ringerlösung) ausgeführte Versuch fiel positiv aus. Die Aufhebung des Stillstandes dauerte nach jeder Injektion etwa 5 Minuten an.

Die Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Digitalisstoffe hat Schmiedeberg als erster beschrieben. Lean fand eine von der Größe der Muskarindosen abhängige Wirkung der Digitalisstoffe auf den Herzstillstand. Nach kleinen Dosen Muskarin sah er nur einen geringen Effekt der Digitalisstoffe, während Atropin sofort wirkte. Waren aber zur Erzielung des Herzstillstandes speziell bei Sympathikusfröschen große Dosen Muskarin erforderlich, so erwies sich Atropin unwirksam, während die Digitalisstoffe prompt wirkten. Die Herzstillstände, die er erst nach großen Muskaringaben an Sympathikusfröschen erzielte, faßt er als durch eine Schwächung der kontraktilen Kraft bedingt auf. In meinen von drei ausgeführten zweimal positiven Versuchen blieben die im Muskarinstillstand durch ein Institutspräparat aus Digitalisblättern ausgelösten, höchstens 2 Minuten anhaltenden Herzschläge hinsichtlich Frequenz, vor allem aber hinsichtlich der Kontraktionsgröße weit hinter der Norm zurück.

Daß Physostigmin imstande ist, den Muskarinstillstand aufzuheben, zeigten Harnack und Witkowski, ferner Kobert. Aus

Tabelle

Stillstand, hervorgerufen durch:	Beeinflußt durch Vagusstammreizung bei Vagus-Fröschen	Vagusstammreizung bei Sympathikus-Fröschen	Atropin bei Vagus-Fröschen	Atropin bei Sympathikus-Fröschen	Kampfer bei Vagus-Fröschen	Kampfer bei Sympathikus-Fröschen	Adrenalin bei Vagus-Fröschen	Adrenalin bei Sympathikus-Fröschen	Coffein bei Vagus-Fröschen	Coffein bei Sympathikus-Fröschen
Muskarin	Aufhebung 13 Versuche 61,5 %	Aufhebung 16 Versuche 87,5 %	Aufhebung 5 Versuche 100 %	Aufhebung 7 Versuche 100 %	Aufhebung 6 Versuche 66 %	Aufhebung 1 Versuch	Aufhebung 4 Versuche 100 %	Aufhebung 4 Versuche 75 %	Aufhebung 4 Versuche 75 %	Aufhebung 5 Versuche 100 %
Pilokarpin (Präparat von Gehe & Co.)	Aufhebung 8 Versuche 75 %	—	Aufhebung 5 Versuche 100 %	—	Aufhebung 5 Versuche 60 %	—	Aufhebung 2 Versuche	—	Aufhebung 3 Versuche 100 %	—
Azetylcholin	Aufhebung 4 Versuche 75 %	Aufhebung 2 Versuche	Aufhebung 9 Versuche 100 %	Aufhebung 2 Versuche	Aufhebung 7 Versuche 85 %	—	Aufhebung 6 Versuche 50 %	Aufhebung 1 Versuch	Aufhebung 4 Versuche 50 %	Aufhebung 1 Versuch
Chloralhydrat	Aufhebung 6 Versuche 50 %	Aufhebung 8 Versuche 62,5 %	Aufhebung 3 Versuche 100 %	keine Aufhebung 2 Versuche	Aufhebung 4 Versuche 100 %	keine Aufhebung 2 Versuche	Aufhebung 2 Versuche	—	Aufhebung 3 Versuche	Aufhebung 6 Versuche 100 %
Ergotamin	keine Aufhebung 1 Versuch	keine Aufhebung 2 Versuche	keine Aufhebung 1 Versuch	Aufhebung 2 Versuche	—	Aufhebung 2 Versuche	Aufhebung 1 Versuch	Aufhebung 1 Versuch	—	Aufhebung 2 Versuche
Hypophysenextrakt	—	keine Aufhebung 3 Versuche 100 %	—	Aufhebung 3 Versuche 66 %	—	—	Aufhebung 2 Versuche	—	—	Aufhebung 3 Versuche 66 %
Kaliumchlorid	keine Aufhebung 2 Versuche	—	keine Aufhebung 1 Versuch	—	—	—	Aufhebung 5 Versuche 100 %	—	Aufhebung 5 Versuche 40 %	—

1.

Beeinflußt durch											
Calciumchlorid		Thyreoidea-extrakt		Digitalisstoffe		Kokain		Physostigmin		Pilokarpin	
bei											
Vagus-	Sympathikus-	Vagus-	Sympathikus-	Vagus-	Sympathikus-	Vagus-	Sympathikus-	Vagus-	Sympathikus-	Vagus-	Sympathikus-
Fröschen											
Aufhebung: Zondek		—	Aufhebung 1 Versuch	Aufhebung Lean	Aufhebung 3 Versuche 66%	keine Aufhebung 1 Versuch	—	Aufhebung: Harnack und Witkowski		Aufhebung 2 Versuche	Aufhebung 1 Versuch
Aufhebung 1 Versuch	—	Aufhebung 1 Versuch	—	Aufhebung: Cushny		—	—	—	—	—	—
keine Aufhebung 3 Versuche	keine Aufhebung 1 Versuch	keine Aufhebung 1 Versuch	—	keine Aufhebung 1 Versuch	—	—	—	keine Aufhebung 2 Versuche	—	keine Aufhebung 1 Versuch	—
Aufhebung 1 Versuch	Aufhebung 3 Versuche 100%	keine Aufhebung 1 Versuch	—	keine Aufhebung 1 Versuch	keine Aufhebung 1 Versuch	keine Aufhebung 1 Versuch		Aufhebung: Harnack und Hafemann		keine Aufhebung 1 Versuch	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
keine Aufhebung 2 Versuche	—	—	—	—	—	—	—	keine Aufhebung 3 Versuche 100%	—	keine Aufhebung 1 Versuch	—

den Angaben dieser Autoren ist nicht zu ersehen, ob die Aufhebung dauernd oder vorübergehend ist. Ich verfüge über keine eigenen Versuche.

Mit beiden der erwähnten Pilokarpinpräparate gelang es schon in Dosen von 0,1—1 mg, den Muskarinstillstand für 2—5 Minuten aufzuheben. (2 Versuche mit dem Präparat von Gehe und 1 Versuch mit dem Präparat von Hoffmann-La Roche.) Seit Harnack und Meyer findet sich die Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Pilokarpin bei Marshall, Schmiedeberg und Loewi beschrieben.

2. Den Pilokarpinstillstand konnten wir in 5 Versuchen dreimal durch Kampfer aufheben. Die Dauer der Aufhebung wurde nur in 1 Versuch länger beobachtet. In diesem hielt die Kampferwirkung 7 Minuten lang an.

Adrenalin hob in 2 Versuchen den Pilokarpinstillstand auf; in einem von diesen setzte nach $1^1/_2$ Minuten die Pilokarpinwirkung wieder ein.

Das Coffein erwies sich im Pilokarpinstillstand in 3 Versuchen wirksam; in einem dieser Versuche trat erst nach 12 Minuten wieder Stillstand ein. In einem Versuch an einem Sympathikusfrosch wurde durch Coffein die Pilokarpinbradykardie beseitigt.

Calciumchlorid wurde in einem Versuch wirksam befunden. Es kam nach jeder Injektion zu schönen Schlaggruppen, die schließlich 3 Minuten lang andauerten, um unter Frequenzabnahme wieder in Stillstand überzugehen.

Thyreoideaextrakt hob in einem Versuch den Pilokarpinstillstand nach jeder Injektion für 1—5 Minuten auf.

Digitalisstoffe habe ich selbst im Pilokarpinstillstand nicht geprüft. Daß sie imstande sind, beim Frosch den Pilokarpinstillstand aufzuheben, wurde von Cushny gefunden. Antagonistische Versuche gegenüber der Pilokarpinbradykardie beschreibt Ransom.

3. Im Azetylcholinstillstand erwiesen sich nur Atropin und und Kampfer, ferner Adrenalin und Coffein wirksam, während Thyreoideaextrakt, Digitalisstoffe und Pilokarpin versagten. In 4 Versuchen gelang es auch nicht, durch Calciumchlorid den Azetylcholinstillstand zu unterbrechen, was mit Rücksicht auf das entgegengesetzte Verhalten des Muskarin- und Pilokarpinstillstandes hervorgehoben sei. Dieses Ergebnis steht nicht im Einklang mit der Deutung, welche Kolm und Pick ihren am isolierten Froschherzen mit Azetylcholin und Calciumchlorid erhobenen Befunden geben, daß nämlich Azetylcholin an dem Herzen von Sommereskulenten, das mit kalkreicher Nährlösung gespeist war, keinen diastolischen Stillstand her-

vorruft, sondern seine sympathikotrope Eigenschaft in Form einer Kontrakturstellung der Kammer zutage treten läßt.

Atropin erwies sich hier als der überlegene Antagonist und die Angabe Dales, der antagonistische Effekt des Atropins sei hier weniger mächtig als bei Muskarin, konnte nicht bestätigt werden. In 11 Versuchen ergab Atropin stets eine völlige Restitution. Die Größe der Herzschläge glich der der Normalperiode und hinsichtlich der Frequenz blieben sie selten hinter der Anfangsfrequenz zurück. Nach Atropin ist kein Azetylcholinstillstand mehr zu erzielen. Dem Atropin fast gleichwertig erwies sich der Kampfer (von acht Versuchen sechs positive). Die Aufhebungen wurden zweimal 12 Minuten lang beobachtet. In drei der positiven Versuche hatte Adrenalin versagt. Versuche mit Karvon ergaben ganz ähnliche Verhältnisse, wie sie bei Muskarin erwähnt wurden. In drei Versuchen versagte Karvon einmal; das betraf einen Versuch, in dem auch der Kampfer versagte. Während der Aufhebung des Azetylcholinstillstandes durch Karvon blieben die Herzschläge klein.

Adrenalin und Coffein bleiben im Azetylcholinstillstand an Wirksamkeit hinter Atropin und Kampfer zurück. Von je sieben Versuchen ergaben je drei eine völlige Restitution, in je einem Versuch wurde erst durch Kampfer bzw. Atropin die noch zurückgebliebene Bradykardie beseitigt, in je drei Versuchen wurde keine Aufhebung durch Adrenalin bzw. Coffein erzielt und erst Kampfer oder Atropin erwiesen sich als wirksam. Die Adrenalinwirkung dauerte etwa 1 Minute an; die Coffeinwirkung wurde nicht hinsichtlich ihrer Dauer geprüft.

4. Im Chloralhydratstillstand wurde nur Adrenalin, Coffein und Calciumchlorid, ferner Atropin und Kampfer, diese aber nur an Vagusfröschen, wirksam gefunden. Thyreoideaextrakt, Digitalisstoffe, Kokain und Pilokarpin versagten in je einem Versuch. Gottlieb wies nach, daß dem unmittelbar bevorstehenden Chloralhydratstillstand beim Kaninchen durch Nebennierenextrakte für kurze Zeit vorgebeugt werden kann. Rhode und Ogawa zeigten, daß die Chloralhydratwirkung am Säugetierherzen durch Adrenalin vorübergehend beseitigt wird und erwähnen, daß Itamis in unveröffentlichten Versuchen eine analeptische Wirkung des Adrenalins an chloralhydratvergifteten Froschherzen festgestellt hat. Gunn wies in Perfusionsversuchen am Kaninchen und der Katze nach, daß Adrenalin den durch Chloralhydrat bewirkten diastolischen Herzstillstand aufzuheben vermag, während es sich dem systolischen Stillstand gegenüber als wirkungslos erwies. Halphen zeigte, daß Adrenalin den Chloralhydratstill-

stand am isolierten Froschherzen aufhebt. In zwei Versuchen an Vagusfröschen hob Adrenalin den Chloralhydratstillstand für 1—3 Minuten auf. Der Versuch am Sympathikusfrosch ist noch nachzutragen.

Die Wirkung des Coffeins auf den Chloralhydratstillstand des isolierten Froschherzens ist von Halphen beschrieben worden und konnte auch in der von mir verwendeten Versuchsanordnung bei beiden Froschtypen beobachtet werden (neun Versuche). Die Aufhebung wurde 12—20 Minuten lang verfolgt, ist also wahrscheinlich dauernd.

Die Aufhebbarkeit des Chloralhydratstillstandes durch Calciumsalze beschreibt Zondek, und ich konnte sie in meinen Versuchen (vier) für beide Froschtypen bestätigen. Während der 2—4 Minuten andauernden Aufhebung kam es zu großen bradykardischen Schlägen, mitunter zeigte der Ventrikel Neigung zur Kontraktur.

Kampfer und Atropin wurden nur an Vagusfröschen wirksam befunden. Kampfer erwies sich am Vagusfrosch in vier Versuchen positiv, ebenso Karvon in einem von zwei Versuchen, am Sympathikusfrosch war der Kampfer in zwei Versuchen wirkungslos, Atropin war am Vagusfrosch in drei Versuchen wirksam und versagte in den zwei Versuchen am Sympathikusfrosch.

Physostigmin hebt nach Harnack und Hafemann den Chloralhydratstillstand auf. Ich habe damit keine Versuche gemacht.

5. Kaliumchlorid-, Hypophysenextrakt- und Ergotaminstillstand. Diese durch Akzeleransreizung nicht aufhebbaren Stillstände zeichnen sich dadurch aus, daß man sehr große Dosen braucht, um sie herbeizuführen. Sie sind also nicht etwa die charakteristischen Herzwirkungen dieser Stoffe, sondern sind Terminalstadien, während die Anfangswirkungen dieser Stoffe anderer Natur sind. Aus diesen Gründen ist die Untersuchung dieser Gruppe hinsichtlich der Antagonisten noch recht lückenhaft. Adrenalin und Coffein, das letztere im Kaliumstillstand zwar wenig, waren bei allen drei Stillständen wirksam. Coffein: zwei Ergotaminversuche, drei Pituitrinversuche (zwei positive), fünf Kaliumversuche (zwei positive). Adrenalin: zwei Ergotaminversuche, zwei Pituitrinversuche, fünf Kaliumchloridversuche. Gottlieb sah die lähmende Wirkung der Kaliumsalze am Säugetierherzen wenigstens vorübergehend durch Nebennierenextrakte aufgehoben. Atropin bewirkte in drei Ergotamin- und drei Pituitrinversuchen zweimal im Stillstand eine, wenige Herzschläge anhaltende, Aufhebung. In einem Versuch erwies sich Atropin im Kaliumstillstand wirkungslos. Kampfer erwies sich in zwei Ergotaminversuchen vor-

übergehend wirksam, im Pituitrin- und Kaliumstillstand bleibt er noch zu prüfen. Calcium (zwei Versuche), ebenso Physostigmin (drei Versuche) und Pilokarpin (ein Versuch) versagten im Kaliumstillstand. Dagegen gibt Konschegg an, daß sich das durch Kalium stillgestellte Froschherz durch Strophanthin wieder zum Schlagen bringen läßt; allerdings scheint das nur in Ausnahmefällen vorgekommen zu sein.

Zusammengefaßt ergibt sich aus den Angaben der Tabelle 1:

1. Von den, wie allgemein angenommen wird, durch Erregung der Vagusenden Herzstillstand bewirkenden Stoffen: Muskarin, Pilokarpin und Azetylcholin verhalten sich bei den antagonistischen Versuchen Muskarin und Pilokarpin völlig gleich. Die Aufhebung des Muskarinstillstandes gelang durch beide zur Verfügung stehenden und oben gekennzeichneten Pilokarpinpräparate; ob der durch das Gehepräparat erzeugte, dauernde Herzstillstand durch das Hoffmann-La Roche Präparat aufgehoben werden kann, und wie sich das Physostigmin bei dem dauernden Pilokarpinstillstand durch das Gehepräparat verhält, konnte noch nicht festgestellt werden. Bis auf das auch beim Chloralhydrat versagende Kokain haben alle geprüften antagonistischen Substanzen sowohl Vaguslähmer, als auch Sympathikuserreger, Erreger der Reizerzeugung und Muskulatur, ferner Calciumsalze, Digitalisstoffe und Kampfer die beiden Stillstände aufgehoben.

Ein Unterschied hinsichtlich der Wirkung zwischen Vagus- und Sympathikusfröschen war beim Muskarin nicht festzustellen und beim Pilokarpin nicht feststellbar, da das verwendete Präparat, wie gesagt, bei Sympathikusfröschen keinen Herzstillstand hervorrief.

Im Gegensatz zu Muskarin und Pilokarpin wurde der Azetylcholinstillstand weder durch Calcium, Thyreoideaextrakt noch Physostigmin, Digitalisstoffe und Pilokarpin aufgehoben. Er muß daher anderer Natur sein. Er ist schwerer zu beseitigen; abgesehen von der Akzeleransreizung sind nur Atropin, Adrenalin, Coffein und Kampfer wirksam.

2. Der Chloralhydratstillstand wurde, wie ersichtlich, bei beiden Froschtypen, abgesehen von der Akzeleransreizung durch Adrenalin, Coffein, Calcium aufgehoben, wozu nach Harnack und Witkowski noch das Physostigmin tritt. Thyreoidea, Pilokarpin, Digitalisstoffe und Kokain waren wirkungslos. Ein Unterschied zwischen Vagus- und Sympathikusfröschen hinsichtlich dieser antagonistischen Stoffe wurde nicht beobachtet. Dagegen zeigte es sich, daß der Chloralhydratstillstand bei Vagusfröschen außerdem noch durch Kampfer und

Atropin aufgehoben werden kann, nicht aber durch diese Stoffe bei Sympathikusfröschen.

3. Die durch Kaliumsalze, Hypophysenextrakt und Ergotamin erzeugten Stillstände, welche sich nicht durch Vagus-Akzeleransreizung beeinflussen ließen, konnten nur durch Adrenalin und Coffein aufgehoben werden. Leider ist die Tabelle gerade in diesem Bereich noch sehr lückenhaft; es bleibt besonders noch die Wirkung des Physostigmins und Calciums auf den Hypophysenextrakt- und Ergotaminstillstand festzustellen.

Werden die Ergebnisse der Tabelle nach den oben gekennzeichneten Gruppen der antagonistischen Substanzen betrachtet, so ergibt sich:

1. Die elektrische Akzeleranserregung versagt bloß beim Vagusfrosch gegenüber dem Kaliumstillstand, und beim Sympathikusfrosch gegenüber dem Hypophysenextrakt- und Ergotaminstillstand;

die toxische Akzeleranserregung durch Thyreoideaextrakt versagt im Azetylcholin- und Chloralhydratstillstand; beim Muskarin- und Pilokarpinstillstand ist sie vorübergehend wirksam;

die Akzeleranserregung durch Kokain versagt bei dem allein geprüften Muskarin- und Chloralhydratstillstand wohl deshalb, weil es nicht gelingt, die Dosen so zu wählen, daß nicht neben der Akzeleransreizung bereits eine muskuläre Schädigung eintritt. Es ist wahrscheinlich, daß sich der Pilokarpin- und Azetylcholinstillstand, sowie der durch Kaliumsalze, Hypophysenextrakt und Ergotamin erzeugte nicht anders verhalten werden. Doch ist das noch festzustellen, sowie allfällige Unterschiede zwischen den beiden Froschtypen.

2. Die Vaguslähmung durch Atropin versagt bloß gegenüber dem Chloralhydratstillstand beim Sympathikusfrosch und gegenüber dem Kaliumstillstand. In den durch Hypophysenextrakt und Ergotamin bewirkten Herzstillständen löste Atropin vorübergehend wenige Schläge aus. Den Muskarin-, Pilokarpin- und Azetylcholinstillstand hebt es dauernd auf.

3. Muskuläre Erregung durch Physostigmin versagt im Azetylcholin- und Kaliumstillstand; wie sie sich gegenüber dem Hypophysenextrakt- und Ergotaminstillstand verhält, ist noch zu prüfen. Pilokarpin ist nur imstande, den Muskarinstillstand vorübergehend aufzuheben, den Azetylcholin-, Chloralhydrat- und Kaliumstillstand konnte es nicht beeinflussen.

4. Calciumsalze versagen im Azetylcholin- und Kaliumstillstand; die durch Hypophysenextrakt und Ergotamin ausgelösten Herzstillstände bleiben noch zu prüfen. Der Muskarin-, Pilokarpin- und Chloralhydratstillstand wurde vorübergehend aufgehoben.

5. Digitalisstoffe versagen im Azetylcholin- und Chloralhydratstillstand. Hypophysenextrakt- und Ergotamin- sowie Kaliumstillstand sind noch zu prüfen. Der Muskarin- und Pilokarpinstillstand werden vorübergehend aufgehoben.

6. Kampfer versagt, wie Atropin im Chloralhydratstillstand beim Sympathikusfrosch. Wie er den Kalium- und Hypophysenextraktstillstand beeinflußt, ist nicht untersucht. Im Ergotaminstillstand löste er wie das Atropin einige Schläge aus. Der Muskarin-, Pilokarpin-, Azetylcholin- und Chloralhydratstillstand beim Vagusfrosch, wird aufgehoben.

7. Das Adrenalin- und Coffein heben alle Stillstände auf. Bemerkenswert ist ihre Überwertigkeit gegenüber der elektrischen Akzeleransreizung bei dem durch letztere nicht beeinflußten Kalium-, Hypophysenextrakt- und Ergotaminstillstand (s. aber später).

III. Wirkung von Herzlähmern und ihren pharmakologischen Antagonisten auf die Erregbarkeit der extrakardialen Herznerven.

Diese Unterschiede in der pharmakologischen Beeinflußbarkeit der studierten Herzstillstände beim Frosch beweisen, daß diese Stillstände nicht durch den gleichen Wirkungsmechanismus hervorgerufen werden. Ein Teil von ihnen läßt sich durch elektrische Akzeleransreizung am Halse aufheben, aber auch die Glieder dieser Gruppe zeigen in der pharmakologischen Beeinflußbarkeit erhebliche Unterschiede, so daß auch für sie kein einheitlicher Wirkungsmechanismus gelten kann. Als Angriffspunkte sowohl der zum Stillstand führenden als der die Stillstände aufhebenden Stoffe kommen, soweit wir es heute beurteilen können, die Endigungen der extrakardialen Herznerven, die Stelle der Bildung der normalen Ursprungsreize der rhythmischen Herztätigkeit am Sinus, welche neben der Beeinflußbarkeit durch Vagus und Akzelerans, wie die Coffeinwirkung zeigt, auch einer direkten, von den extrakardialen Herznerven unabhängigen, Einwirkung zugänglich ist, und die Muskulatur selbst in Betracht.

Direkt konnte zunächst die Frage entschieden werden, ob es sich im einzelnen Fall um Lähmung des Vagus oder Erregung des Akzelerans handelt. Hierzu war in jenen Versuchen, in denen die injizierten Substanzen die Vaguswirkung der Vago-Akzeleransreizung vernichten, die isolierte Vagusreizung notwendig. Ich habe sie durch Reizung des Querschnittes der Medulla oblongata vorgenommen. Dieses Vorgehen ist leichter als die komplizierte Präparation des

Vagusganglions nach Gaskell oder gar die Trennung der Sympathikusfasern aus dem gemeinsamen Stamm am Halse, welche von Skramlik beschrieben worden ist. Allerdings ist die Reizung des Medullaquerschnittes nicht immer eine reine Vagusreizung, was schon von Gaskell hervorgehoben wird, da bei dieser Reizung manchmal Sympathikusfasern miterregt werden können. Das hat sich auch in einigen meiner Versuche darin geäußert, daß nach Aufhören der Reizung eine Frequenzzunahme gegenüber der dem Stillstand vorangehenden Periode auftrat. Da aber, wie oben mitgeteilt, auch bei Sympathikusfröschen die Reizung des Medullaquerschnittes Herzstillstand hervorruft, können es nur wenige Sympathikusfasern sein, die manchmal von dem Medullaquerschnitt aus reizbar sind, so daß die praktische Eindeutigkeit der erhaltenen Resultate nicht beeinträchtigt wird. Damit steht die Angabe Gaskells im Einklang, daß man von der Medulla oft längere Herzstillstände bekommt als bei der Stammreizung, bei der ja Sympathikuselemente mitgereizt werden Auch Heidenhain beobachtete bei Reizung der Medulla stets Hemmung, meist in Form langer Herzstillstände, eventuell von einer positiven Nachwirkung gefolgt, im Gegensatz zur Vagusstammreizung, die während der Reizung gelegentlich Akzeleration hervorrief. In zwei besonderen Versuchen habe ich mich davon überzeugt, daß nicht etwa Vagusfasern auf anderem Wege als dem gemeinsamen Vagus-Akzeleransstamm am Halse zum Froschherzen gelangen. Nach beiderseitiger Durchschneidung des Vago-Akzelerans am Halse war die Reizung des Medullaquerschnittes stets unwirksam. Für den Akzelerans aber bleibt die Frage offen, ob nicht auch außerhalb des Vagus-Akzeleransstammes am Halse sympathische Fasern zum Herzen ziehen. Das Vorhandensein solcher Fasern könnte auch, abgesehen von der Tatsache, daß bei der Stammreizung stets Vagusfasern mitgereizt werden, die gelegentliche Überwertigkeit der toxischen Akzeleransreizung gegenüber der elektrischen Stammreizung erklären.

Kolm und Pick haben aus Versuchen über eine inverse Adrenalinwirkung nach vorheriger Zufuhr geringster Azetylcholingaben am isolierten Froschherzen und Säugerdarm geschlossen, daß, wie mehrfach im Zentrum nachgewiesen, auch in der Peripherie zwischen den Endigungen antagonistischer Nerven ein gegenseitiger Hemmungsmechanismus wirksam sei, welcher bei Reizung der Endigungen des einen Nerven die gleichzeitige Lähmung der seines Antagonisten bewirkt. Eine solche Annahme, die für unseren Spezialfall bedeuten würde, daß Vaguserregung zu Akzeleranslähmung führt und umgekehrt, ist jedenfalls nicht allgemein zutreffend. Cori konnte zeigen, daß durch

bestimmte pharmakologische Eingriffe bei Sympathikusfröschen der Vagus und bei Vagusfröschen der Sympathikus erregbar wird. Das bestätigen auch meine Versuche. Wir haben den direkten Nachweis der elektrischen Erregbarkeit des Vagus bei Sympathikusfröschen durch Medullareizung geführt. Eine Trennung von Vaguslähmung und Sympathikuserregung ist jedenfalls nicht nur gedanklich, sondern auch experimentell möglich.

Wir haben deshalb die in der Tabelle 1 angeführten, die studierten Herzstillstände auslösenden, dann aber auch die die Stillstände antagonistisch beeinflussenden Gifte daraufhin untersucht, wie sie einerseits den Erfolg der Reizung des Medullaquerschnittes und andererseits den Erfolg der Vagus-Akzeleransreizung am Halse bei beiden Froschtypen beeinflussen. Die Ergebnisse zusammen mit einschlägigen Angaben der Literatur sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Indirekt können aus den Ergebnissen der Tabelle 2 auch für die Beantwortung der Frage Anhaltspunkte gewonnen werden, ob in einzelnen Fällen die Stätte der normalen Reizbildung und die Muskulatur den Angriffspunkt bilden.

Sinus- und Stammreiung habe ich in ihrem Effekt immer identisch gefunden, abgesehen von der Nikotinvergiftung. Der Erfolg der Sinusreizung ist daher in der Tabelle nicht besonders angeführt. Löwit fand an Fröschen, deren Vagus-Akzeleransreizung keine Veränderung der Schlagzahl oder sogar Beschleunigung ergab, den Erfolg der Sinusreizung nicht verschieden von dem der Nervenreizung. Bei Winterfröschen sah er nie ein Versagen der Sinusreizung quoad Stillstand. Auch Lean beschreibt eine gleichsinnige Abhängigkeit des Erfolges von Vagusstamm- und Sinusreizung vom Saisonwechsel. Bei der Sinusreizung werden demnach auch die Sympathikusfasern getroffen. Dafür spricht auch, daß bei vaguslähmenden Substanzen die Sinusreizung Beschleunigung zur Folge hat. Das ist bezüglich des Atropins von Löwit angegeben und ich fand das gleiche Verhalten für den Kampfer. Doch ist dazu zu bemerken, daß die Erregbarkeit des Sinus, als dem Ort der postganglionären X-Faser jenseits des Hindernisses der Synapse zugehörig, resistenter gegen vagushemmende Eingriffe ist. Gaisböck sah den Vagusstamm infolge Pilokarpinvergiftung bereits schwächer erregbar zu einer Zeit, in welcher der Effekt der Sinusreizung nicht oder nicht merklich abgeschwächt war, und unerregbar zu einer Zeit, wo die Sinusreizung noch immer, wenn auch wesentlich weniger Erfolg hatte. In meinen Versuchen zeigte sich, daß während der Erholung von der den Erfolg der Vagusstammreizung bei Vagusfröschen vernichtenden Kampferwirkung die

Wirksamkeit der Sinusreizung früher wiederkehrte als die der Nervenreizung, wie sie bei der Vergiftung auch später verschwindet als diese.

Methodisch ist zu den in der Tabelle 2 angeführten Versuchen zu bemerken: Den Tieren wurde zunächst das Rückenmark unterhalb der Höhe der vorderen Extremitäten ausgebohrt, dann wurden sie in Augenhöhe dekapitiert, der Plexus brachialis wurde beiderseits durchschnitten, der eine Vagusstamm ebenfalls durchschnitten, und, wie oben beschrieben, in eine Kanalelektrode gelegt. Die Substanzen wurden durch die Vena abdominalis in das Herz injiziert. Auf die Verzeichnung der Vorhofstätigkeit habe ich verzichtet, da der Vorhofshebel die Zugänglichkeit zum Medullaquerschnitt behinderte. Der Medullaquerschnitt wurde mit einer Platindoppelelektrode gereizt. Um eine Vaguswirkung zu erzielen, genügte fast niemals die Reizung des vorliegenden Querschnittes, sondern man mußte mit den Elektroden mehr minder tief in den Wirbelkanal eingehen. Die verwendete Elektrode war am Ende eines an einer Muffe angelöteten, leicht biegsamen Bleirohres angebracht, durch welches die Zuleitungsschnüre gezogen waren, und am Stativ des Froschbrettes mit der Muffe fixiert. So gelang es, sie an der Stelle der Medulla festzuhalten, deren Reizung Herzstillstand herbeiführte. Später erwies es sich als zweckmäßiger, die Medulla der Länge nach zu spalten und an dem, dem intakten Vagusstamm entsprechenden Längsschnitt die Stelle aufzusuchen, deren Reizung wirksam war. Die Reizungen der Medulla und des Vagusstammes wurden mit gesonderten Stromkreisen vorgenommen. Vor der Injektion der Substanzen wurde sowohl für die Medulla als auch für die Stammreizung der zum Herzstillstand notwendige oder beim Sympathikusfrosch noch Akzeleration bewirkende Rollenabstand ausgestattet. Die Dauer der Vagusstammreizung betrug 10 Sekunden und die Pause zwischen den einzelnen Reizungen nicht weniger als eine Minute. Die Reizungen wurden immer mit einer kleinen Unterbrechungsfrequenz des Wagnerschen Hammers (etwa 17 in der Sekunde) vorgenommen. Die Dauer der Medullareizung war meist kleiner als 10 Sekunden. Die Substanzen wurden, wie in den Versuchen der Tabelle 1 stets in Mengen von 0,1—0,2 ccm auf einmal injiziert und zwar von unwirksamen Konzentrationen allmählich bis zu wirksamen aufsteigend.

In der Tabelle 2 ist in jenen Fällen, in denen die Reizung des Vago-Akzeleransstammes Beschleunigung ergab, außerdem noch vermerkt, ob am Vorhof eine inotrope Wirkung und welcher Art zu beobachten war: A. I. ± (Atriuminotropie + bzw. —).

Tabelle 2.

Nach	Wirkung der Vagusstammreizung bei		Wirkung der Reizung des Querschnittes der Medulla oblongata bei	
	Vagusfröschen	Sympathikusfröschen	Vagusfröschen	Sympathikusfröschen
0	Stillstand oder Bradykardie mit oder ohne folgende Akzeleration	Beschleunigung A. I.[1] + oder neg.	Stillstand	Stillstand
Atropin	Beschleunigung A. I. +	längeres Nachhalten der Akzeleration (nach Cori[2])	unwirksam	
Kampfer	Beschleunigung A. I. +	Wirkung unbeeinflußt	unwirksam	—
Adrenalin	meist wirkungslos A. I. —	—	nach mittleren Gaben Stillstand, nach großen Gaben vorübergehend wirkungslos	—
Coffein	längere Stillstände	wirkungslos	—	—
Calcium	Beschleunigung (inkonstant und flüchtig) A. I. —	—	Stillstand	—
Thyreoideaextrakt	Beschleunigung A. I. — (nach Cori)	—	—	—
Kokain	Beschleunigung (flüchtig) A. I. —	—	—	—
Digitalisstoffe	Bradykardie bei größerem Rollenabstand als in der Norm	Beschleunigung bei größerem Rollenabstand als in der Norm	—	—
Physostigmin	Beschleunigung A. I. + oder —	Stillstand (nach Cori), nicht bestätigt	längere Stillstände und bei größerem Rollensbstand als in der Norm	—
Pilokarpin	Beschleunigung A. I. +	—	geringe Bradykardie oder unwirksam	—
Muskarin	Beschleunigung A. I. — (Loewi)	—	Stillstand bei schwächerem Reiz als in der Norm (Cushny)	
Azethylcholin	meist nur Bradykardie	Akzeleration	—	—
Chloralhydrat	Stillstand bei größerem Rollenabstand als in der Norm (Loewi)	Akzeleration	—	—
Ergotamin	—	wirkungslos, ausnahmsweise Stillstand	—	—
Hypophysenextrakt	—	Stillstand mit folgender Akzeleration	—	—
Kaliumchlorid	Stillstand bei größerem Rollenabstand als in der Norm	Stillstand mit folgender Akzeleration	—	—
Nikotin	Beschleunigung A. I. +	Akzeleration	unwirksam	—
Akonitin	Beschleunigung A. I. +	—	—	—
Äther	geringe Beschleunigung ohne inotrope Wirkung am Vorhof	—	—	—
Urethan	geringe Beschleunigung ohne inotrope Wirkung am Vorhof	—	—	—

1) A. I. = Inotrope Wirkung der Vagusstammreizung auf den Vorhof. 2) Nach großen Dosen wirkungslos (eigene Versuche).

Zu den Angaben der Tabelle 2 sei im einzelnen bemerkt:

1. Nach Atropin (0,2% Atropinsulfat) erzeugte die Vagusstammreizung beim Vagusfrosch Beschleunigung, was schon Löwit beobachtet hat, und eine besonders am Vorhof deutliche positiv inotrope Wirkung. Die Reizung des Medullaquerschnittes ergab an einem undefinierten Frosch nach Atropinisierung bei öfterer Reizung meist keinen, mitunter aber einen akzelerierenden Effekt. Für den Sympathikusfrosch wird von Cori angegeben, daß nach Atropinisierung die Akzeleration die Stammreizung länger überdauert[1]).

Im Anschluß an das Atropin habe ich noch Äther und Urethan untersucht, von denen Ruttgers angibt, daß sie den Vagus lähmen. Mit Äther (2 Versuche) sahen wir beim Vagusfrosch den Erfolg der Vago-Akzeleransreizung erst nach Injektion einer Konzentration von 2% völlig verschwinden. Die während der Reizung eintretende Akzeleration erreichte keinen beträchtlichen Grad; am Vorhof war zwar keine positiv inotrope, aber auch keine negativ inotrope Wirkung feststellbar. Urethan (1 Versuch) verhielt sich wie Ather. Die Vaguslähmung trat bei einer Konzentration von 0,7% ein.

Hier sei auch noch zweier Versuche gedacht, die ich mit Akonitin ausgeführt habe. Durch Akonitin (Chlorhydrat Merck 1 : 10000) läßt sich aus einem Vagusfrosch ein Sympathikusfrosch machen und zwar schon in Dosen, in denen es noch nicht zur typischen Akonitinwirkung gekommen ist. Ascharumov gibt an, daß beim Frosch nach Akonitin der Vagus gelähmt ist.

Beiläufig sei noch bemerkt, daß ich durch Nikotin (3 Versuche Nikotintartrat 0,1%) am Vagusfrosch die Vagusstammreizung Beschleunigung hervorrufen sah; die medulläre Reizung war unwirksam, während die Sinusreizung Stillstand bewirkte. An einem Sympathikusfrosch blieb die akzelerierende Wirkung der Vagusstammreizung durch Nikotin unbeeinflußt. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der geltenden Auffassung der Nikotinwirkung (erst Erregung, dann Lähmung der Vagussynapse, welche zentral vom Sinus liegt), widerspricht aber der Deutung, welche Amsler dem Ergebnis seiner Versuche über die kombinierte Wirkung von Nikotin und Adrenalin gibt. Er schließt daraus, daß an einem unter Nikotinwirkung stehenden Herzen Adrenalin einen durch Atropin aufhebbaren Herzstillstand hervorruft, daß das Nikotin den Sympathikus gelähmt habe und stellt es daher in die gleiche Reihe wie das Ergotamin. Nach dem Aus-

1) Große Atropinmengen, weit über die zur Vaguslähmung ausreichenden hinaus, können den Akzelerans lähmen. Darüber, sowie über andere, die vorliegenden ergänzende Versuche wird demnächst berichtet werden.

fall meiner Versuche kann von einer Sympathikuslähmung keine Rede sein.

2. Wie Atropin bewirkt auch der Kampfer (9 Versuche), daß bei Vagusfröschen die Vagusstammreizung Beschleunigung des Herzschlages auslöst und stets auch zum Unterschied von Adrenalin (siehe unten) den Vorhof positiv inotrop beeinflußt; diese Wirkung ist schon durch Injektion von 1 : 5 gesättigter Kampferringerlösung zu erzielen. Nur einmal brauchte ich gesättigte Kampferringerlösung. Am längsten widersteht dem Kampfereinfluß die negativ inotrope Wirkung des Vagus auf den Vorhof; sie kehrt bei der Erholung von der Kampfervergiftung auch zuerst wieder. Während der Zeit dieser Kampferwirkung ist die Vagusreizung von der Medulla aus unwirksam. In einem Versuch sah ich die Grenzstrangreizung nach Bernstein, die aber erst nach Aufhören der Reizung 27 Sekunden lange Herzstillstände erzeugt hatte, durch Kampfer unwirksam werden (s. aber auch später).

3. Adrenalininjektionen (1 : 10 000) — über die Wirkung schwächerer Konzentrationen siehe S. 41 — hatten in meinen Versuchen an Vagusfröschen zur Folge, daß die Vagusstammreizung entsprechend den Angaben Coris unwirksam wurde. Doch blieb am Vorhof stets eine negativ inotrope Wirkung der Vagusstammreizung erhalten. Mitunter gelang es aber nicht, die Vaguswirkung der Vagusstammreizung völlig zu beseitigen, sondern es blieb eine bradykardische Wirkung der Stammreizung erhalten. Unter 8 Versuchen war das dreimal der Fall. Manchmal beobachtete ich, daß während der durch Adrenalin bewirkten Frequenzsteigerung die Vaguswirkung der Stammreizung noch voll erhalten war und erst verschwand, nachdem die Frequenz wieder zur Norm zurückgekehrt war und durch neuerliche Adrenalininjektion nicht wieder gesteigert werden konnte.

Die Vaguswirkung der Reizung des Medullaquerschnittes habe ich an einem Vagusfrosch untersucht. Über das Verhalten der Inotropie des Vorhofes kann hierbei leider nichts ausgesagt werden.

Versuch 120.

11. V. 1922. Vagusfrosch, 25 g Gewicht. Adrenalin 1 : 10 000.

	Schlagzahl in der Minute	Rollenabstand in cm	Reizung des Medullaquerschnittes bei intakten Vagis
	36	0–6	Herzstillstand
	36	7	kein Stillstand
0,1 ccm Adrenalin	60	0–4	Herzstillstand
	60	5	Bradykardie
	60	6	wirkungslos

	Schlagzahl in der Minute	Rollen-abstand in cm	Reizung des Medullaquerschnittes bei intakten Vagis
0,2 ccm Adrenalin	60	0	wirkungslos
Nach 5 Minuten	60	0—2	Herzstillstand
	60	3	Bradykardie
	60	4	wirkungslos
Nach 5 Minuten	48	3	Herzstillstand
» 10 »	42	5	»
» 15 »	36	4	»
	36	5	wirkungslos
0,1 ccm Adrenalin	48	0–4	»
Nach 10 Minuten	36	0	Herzstillstand

Daraus geht hervor, daß die Wirkung des Adrenalins auf die Erregbarkeit des Vagus nicht leicht zu beurteilen ist. Die auch in meinen Versuchen zweifellos feststellbare Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans ist bei weitem nicht so regelmäßig und deutlich durch Adrenalin auszulösen wie durch Muskarin, Physostigmin (und Pilokarpin), so daß es den Eindruck macht, daß der Vagus in den oben erwähnten 3 Versuchen an Erregbarkeit bedeutend zugenommen hat, was mit der Deutung im Einklang steht, welche Kolm und Pick ihren zitierten Versuchen geben, und auf eine vagale Komponente der Adrenalinwirkung hinzuweisen scheint. In dem oben beschriebenen einzigen Versuch, in dem die Medullareizung nach Adrenalin vorgenommen wurde, ist leider verabsäumt worden, das gleichzeitige Verhalten des Vagusstammes zu prüfen. In diesem Versuch ergab sich jedenfalls keine Übererregbarkeit des Vagus, sondern die isolierte Vagusreizung war, allerdings nach beträchtlichen Adrenalingaben, und das nur für kurze Zeit, wirkungslos. Aber nach der ersten Injektion der immerhin beträchtlichen Menge von 0,01 mg, welche die Frequenz des Herzens fast auf das doppelte des normalen Betrages steigerte, war der Vagus bei isolierter Reizung gegenüber der Normalperiode nur unbeträchtlich minder erregbar geworden. Vielleicht kommt dem Adrenalin erst in großen Dosen eine vaguslähmende Wirkung zu, die für die studierten Antagonismen nicht maßgebend in Betracht kommt (s. aber S. 41).

4. Die Versuche mit den Methylxanthinen (8 Coffeinversuche, 1 Theobrominversuch, 2 Theocinversuche) haben folgendes ergeben: Bei Sympathikusfröschen bleibt nach der Vergiftung mit den Methylxanthinen während der Stammreizung die Akzeleration aus, ohne daß aber eine Vaguswirkung an ihre Stelle träte. Nur während der durch

Coffein bewirkten Aufhebung des Chloralhydratstillstandes bei 2 Sympathikusfröschen wurde durch Vagusstammreizung Herzstillstand herbeigeführt und in einem der Theocinversuche wurde während der Vagusstammreizung Bradykardie beobachtet, während vor der Vergiftung Akzeleration allerdings mit negativ inotroper Wirkung am Vorhof bei der Stammreizung resultiert hatte. Bei 2 Vagusfröschen bewirkte nach Coffein die Vagusstammreizung längere Stillstände als sie sie in der Normalperiode ausgelöst hatte. Die Wirkung des Coffeins auf die Reizung der Medulla habe ich nicht besonders untersucht. Da das Coffein die Vaguswirkung der Stammreizung steigert, erschien dieser Versuch nicht notwendig. Die Wirkung der Methylxanthine kommt beim Frosch erst nach großen Gaben zustande. Es war eine gesättigte Lösung von Coffein. pur. in Ringer zur Erzielung dieser Wirkung notwendig (in Wasser ist Coffein zu 0,85% löslich), während zu den antagonistischen Versuchen mit einer 0,3%igen Lösung das Auslangen gefunden wurde. Die Theocinversuche wurden mit einer in Ringer gesättigten Lösung von Theocin ausgeführt (ein Teil Theocin löst sich in 180 Teilen Wasser). In dem Theobrominversuch wurde eine 1/10 gesättigte Lösung von Theobromin. pur. noch nicht wirksam befunden und wieder unter der Verwendung einer gesättigten Lösung blieb die Akzeleration während der Vagusstammreizung aus. Die Übererregbarkeit des Vagus und die sie wahrscheinlich bedingende Lähmung bzw. Erregbarkeitsminderung des Akzelerans als Wirkung der Methylxanthine wurde zuerst von Fredericq am Warmblüter beobachtet. Auch er fand große Dosen notwendig. Barbour und Kleiner schließen aus den Ergebnissen ihrer Versuche am durchströmten Froschherzen, daß Coffein die Reizbarkeit des Vagus herabsetze. Doch müssen diese Befunde den meinen nicht notwendig widersprechen, da die Genannten offenbar an Vagusfröschen gearbeitet haben[1]).

5. Calciumchloridinjektionen (0,1‰ in Ringerlösung) hatten an 2 unter 3 Vagusfröschen zur Folge, daß die Vagusstammreizung Beschleunigung bewirkte. Am Vorhof war aber während der Reizung noch eine negativ inotrope Wirkung sichtbar. Diese Wirkung des Calciumchlorids, die erst nach vielen Injektionen eintritt, ist meist sehr flüchtig und gewöhnlich nur im unmittelbaren Anschluß an die Injektionen feststellbar. Cori ist es mit seiner Versuchsanordnung nicht gelungen, diesen Erfolg zu erzielen. Während dieser Wirkung

1) Nach dem Referat im Chem. Zentralbl. 1916, Bd. 1, S. 171 zitiert. Das Original ist uns nicht zugänglich gewesen.

des Calciumchlorids auf die Vagusstammreizung hatte die Reizung der Medulla in einem Versuch mit der gleichen Stromstärke wie vor der Calciumchloridapplikation Herzstillstand zur Folge.

6. Digitalisstoffe: (2 Versuche 4—8 FD eines Instituts-Präparates aus Digitalisblättern in 1 ccm Ringerlösung.) Beim Vagusfrosch genügte nach Injektion der niedrigen Konzentrationen eine kleinere Stromstärke zur Herbeiführung der Bradykardie als vorher; nach weiterer Injektion der stärkeren Konzentrationen nahm die Erregbarkeit des Vagus wieder ab. Eine Steigerung der Vaguserregbarkeit bei der Vagusstammreizung nach Digitalis wurde zuerst von Boehm beschrieben. Bei einem Sympathikusfrosch war nach der Injektion der niedrigen Konzentrationen desselben Präparates zur Auslösung der Akzeleration eine schwächere Reizung des Vagusstammes notwendig als in der vorangegangenen Normalperiode. Als Beleg die beiden folgenden Protokolle[1]).

Versuch 176.

27. VI. 1922. Rana fusca, 38 g Gewicht. Reizdauer 10 Sekunden.

	Rollenabstand in cm	Rechter Vagus-Akzelerans
	15	Herzstillstand
	17	»
	18	Bradykardie, am Vorhof und Ventrikel negativ inotrope Wirkung
	20	nur am Vorhof negativ inotrope Wirkung
0,4 FD	17	Herzstillstand
	18	Bradykardie, am Ventrikel und Vorhof negativ inotrope Wirkung
0,4 FD	17	Herzstillstand
0,8 FD	17	»
0,8 FD	17	»
	19—25	Bradykardie, am Vorhof und Ventrikel negativ inotrope Wirkung
0,8 FD	16	Herzstillstand
	17	am Vorhof und Ventrikel negativ inotrope Wirkung
	18	keine Wirkung

1) Pentimalli fand, daß am Herzen von Emys europea die Erregbarkeit des Vagus zu Beginn der Strophanthinvergiftung gesteigert ist.

Versuch 206.

22. VII. 1922. Rana fusca, 25 g Gewicht. Reizdauer 10 Sekunden.

	Rollenabstand in cm	Linker Vagus-Akzelerans
	11	Akzeleration
	12	wirkungslos
	13	»
0,4 FD	12	Akzeleration
	13	»
	14	wirkungslos
0,4 FD	13	Akzeleration
	14	wirkungslos

7. Mit Kokain sah ich in 2 Versuchen beim Vagusfrosch während eines kurzen Stadiums nach Injektion einer Lösung von 1:10000 die Vagusstammreizung Beschleunigung bewirken, mit der jedoch eine negativ inotrope Wirkung am Vorhof verbunden war. Bei weiterer Injektion wurde diese Wirkung immer schwächer und blieb schließlich aus. Anrep spricht von einer nur gelegentlich zu beobachtenden Vaguslähmung durch Kokain.

8. Physostigmin (1:100000—1:1000 salicylsaures Salz, Merck). Bei 3 Vagusfröschen bewirkte nach Physostigmininjektion die Vagusstammreizung Beschleunigung. Bei 2 Sympathikusfröschen sah ich keinen Einfluß des Physostigmins auf den Erfolg der Vagusstammreizung entgegen der Angabe Coris, welchem es gelang, durch Physostigmin aus Sympathikusfröschen Vagusfrösche zu machen. Die Reizung des Medullaquerschnittes aber hatte bei einem Vagusfrosch nach Physostigmin Herzstillstände bei größerem Rollenabstand und von längerer Dauer als vorher zur Folge, während die abwechselnd vorgenommene Reizung des durchschnittenen Vagusstammes Beschleunigung bewirkte, der Frosch also aus einem Vagus- ein Sympathikusfrosch geworden ist.

9. Pilokarpin (untersucht wurden beide der oben beschriebenen Pilokarpinpräparate in Konzentrationen von 1:100000—1:1000, je 4 Versuche). An Vagusfröschen hatte nach der Injektion nur bradykardisch wirkender Gaben beider Präparate die Vagusstammreizung Beschleunigung zur Folge. Nur in einem Versuch mit dem Gehepräparate, wo schon in der Konzentration von 1:10000 ein dauernder Stillstand herbeigeführt wurde, war bis vor Eintritt desselben nach Vagusstammreizung Herzstillstand beobachtet worden. Eine akzelerierende Wirkung der Vagusstammreizung beim Frosch nach

Pilokarpin wurde zuerst von Harnack und Meyer beschrieben. Langley sah nach kleinen Pilokarpindosen beim Frosch die Vaguserregbarkeit gegenüber der Norm gesteigert, nach großen Dosen erloschen. Gaisböck beschrieb auch Verschwinden der Vaguswirkung der Sinusreizung beim Frosch. Marshall fand am Kaninchen nach kleinen Dosen die Vaguserregbarkeit gesteigert, nach großen fand er den Vagus überhaupt unwirksam auf die Frequenz des Herzschlages. Auch Loewi fand nach kleinen Gaben die Vaguserregbarkeit gesteigert und sah sie nach großen verschwinden. In der Zeit, in der nach Pilokarpininjektionen beim Vagusfrosch die Vagusstammreizung Beschleunigung des Herzschlages auslöste, konnte ich in 2 Versuchen auch durch Reizung der Medulla oblongata einmal keinen Herzstillstand mehr im Gegensatz zu der Zeit vor der Injektion, sondern nur Bradykardie, in dem anderen Versuch nicht einmal diese erzielen.

10. Muskarin: Über die Wirkung nur bradykardisch wirkender Muskaringaben auf den Erfolg der Vagusstammreizung beim Frosch stehen mir keine eigenen Versuche zur Verfügung. Ob hierbei ein Unterschied zwischen Vagus- und Akzeleransfröschen vorhanden ist, soll besonders untersucht werden. Die in der Tabelle eingetragenen Angaben der Literatur über den Erfolg der Vagus-Akzeleransreizung beziehen sich nur auf Vagusfrösche.

11. Über die Wirkung des Chloralhydrats auf den Erfolg der Vagusstammreizung stehen mir keine eigenen Versuche an Vagusfröschen zur Verfügung[1]). Bei drei Akzeleransfröschen ergab die einmalige Prüfung unmittelbar vor dem Stillstand Akzeleration. Nach Loewi steigern bradykardisch wirkende Chloralhydratgaben die Erregbarkeit des Vagus, während kleinste Gaben sie herabsetzen. Auch am Warmblüter fand er das gleiche Verhalten.

12. Azetylcholinchlorhydrat (1 : 100000—1 : 100). Bei Sympathikusfröschen wurde in der Phase vor dem Stillstand keine Veränderung der Wirkung der Vagusstammreizung beobachtet. Dagegen vermochten solche Gaben an Vagusfröschen (4 Versuche) die Wirkung der Vagusstammreizung wesentlich abzuschwächen, der Art, daß nach der Giftzufuhr die Stammreizung meist bloß noch Verlangsamung und nur gelegentlich Herzstillstand herbeiführte, welchen sie vor der Vergiftung bei gleicher Reizstärke prompt ausgelöst hatte.

13. Kaliumchlorid (0,02 % Kaliumchlorid in Ringerlösung, 4 Versuche). Bei drei Sympathikusfröschen bewirkten Kaliumchloridinjek-

1) In einem nachträglich im September 1922 ausgeführten Versuch blieb die Reizschwelle des Vagus für Stillstand unverändert, solange das Herz noch schlug. Das Verhalten des Effektes der Medullareizung ist noch zu untersuchen.

tionen, daß die Vagusstammreizung Herzstillstand zur Folge hatte, nach Aufhören der Reizung folgte stets eine Periode gegenüber der Norm beschleunigten Herzschlages. Diese Kaliumchloridwirkung trat nie im unmittelbaren Anschluß an die Injektion, sondern erst einige Zeit nachher ein. Cori war es jedoch nicht gelungen, durch Kaliumchlorid aus Sympathikusfröschen Vagusfrösche zu machen. Bei einem Vagusfrosch sah ich die Erregbarkeit des Vagus nach Kaliumchlorid steigen. Howell sah gleichfalls die Erregbarkeit des Vagus beim Frosch durch erhöhten Kaliumgehalt zunehmen. Für den Warmblüter ist das gleiche von Fleischhauer beschrieben.

14. Hypophysenextrakt. (Pituitrin Parke-Davis 1 : 10—1 : 4, 3 Versuche, ein Versuch wurde mit einem im Institut hergestellten Hypophysenextrakt 2 g Drüse auf 1000 Ringerlösung ausgeführt.) Bei Sympathikusfröschen bewirkte nach der Injektion von Hypophysenextrakt die Vagusstammreizung Herzstillstand, dem noch während oder erst nach Aufhören der Reizung eine Periode gesteigerter Schlagfrequenz folgte. In einem Versuch wurde nur diese Wirkung auf den Erfolg der Vagusstammreizung gesehen, während in den 3 übrigen außer der geschilderten noch eine andere Wirkung zur Beobachtung kam. Während der Reizung setzte nach einem kurzen vagalen Vorschlag (in einem Versuch fehlte dieser) die normale Akzeleration ein, die aber bald abklang. Einige Sekunden bis 1 Minute nach Aufhören der Reizung trat plötzlich oder über eine Periode von Bradykardie Stillstand ein, der 15 Sekunden bis mehrere Minuten andauerte, um spontan wieder normaler Frequenz Platz zu machen, die mitunter erst nach einem Stadium verlangsamten Herzschlages eintrat. Ich sah dieses Spiel im Anschluß an Vagusstammreizungen in 3 Versuchen sich etwa 50 mal wiederholen. An einem Frosch, dessen einer Vagusstamm nur Bradykardie, dessen anderer Akzeleration als Reizeffekt zeigte, trat nach der Pituitrininjektion auf beiden Seiten während der Reizung Herzstillstand ein, dem nach Aufhören der Reizung Beschleunigung der Frequenz folgte. Werschinin schließt, daß Hypophysenextrakt auf den Hemmungsapparat des Froschherzens tonisierend wirke.

15. Ergotamin (tartaric. Ampullenpräparat von Sandosz: »Gynergen« à 0,5 mg in 1 ccm). Bei drei Sympathikusfröschen nahm die akzelerierende Wirkung der Vagusstammreizung ab, bis schließlich auch durch Reizung bei übereinander geschobenen Rollen Akzeleration nicht mehr hervorgerufen werden konnte. Herzstillstand trat aber auch nach den großen Ergotamingaben in 2 dieser Versuche unter vielen Reizungen nur ganz selten ein. Cori, der zuerst über solche

Versuche berichtet hat, scheint die Umwandlung von Sympathikus- in Vagusfrösche durch Ergotamin viel regelmäßiger und mit kleineren Gaben als mir gelungen zu sein.

Zusammengefaßt lassen sich die untersuchten Stoffe auf Grund der Ergebnisse der Tabelle 2 in folgende 4 Gruppen teilen:

1. Gruppe.

Atropin, Kampfer, Adrenalin, Calciumsalze, Thyreoideaextrakt, Kokain, Physostigmin, Pilokarpin und Muskarin (dazu kommen noch Äther, Urethan und Akonitin) verändern den Erfolg der Vagusstammreizung bei Vagusfröschen in der Art, daß die Reizung nach der Vergiftung nicht Stillstand oder Bradykardie, sondern Akzeleration zur Folge hat. Sie machen also sozusagen aus Vagus- Akzeleransfrösche. Diese Wirkung ist dauernd und am ausgeprägtesten bei Atropin und Kampfer, dann folgt das Pilokarpin und Physostigmin, deren Wirkung ebenfalls dauernd ist, dann das Adrenalin und in weiterem Abstand das Calciumchlorid, deren beider Wirkung nur sehr kurze Zeit anhält und an letzter Stelle steht das Kokain, dessen Wirkung nicht nur sehr flüchtig, sondern auch unsicher und nur bei Einhaltung bestimmter Konzentrationen darzustellen ist. Hervorgehoben sei, daß ich an Sympathikusfröschen keine Wirkung des Physostigmins auf den Erfolg der Vagusstammreizung im Gegensatz zu Cori sah, welcher danach beobachtete, daß die Vagusstammreizung Herzstillstand erzeugte. Nach Azetylcholin ist die Wirksamkeit der Vagusstammreizung bei Vagusfröschen meist abgeschwächt, aber immer noch als Vaguswirkung vorhanden. Von den Gliedern dieser Gruppe machen:

a) Atropin, Kampfer, Pilokarpin (und Adrenalin) die isolierte Vagusreizung von der Medulla oblongata her wirkungslos;

b) Calciumchlorid verändert den Erfolg der isolierten Vagusreizung nicht;

c) Muskarin und Physostigmin steigern den Erfolg der isolierten Vagusreizung;

d) Kokain und Thyreoideaextrakt sind hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Effekt der isolierten Vagusreizung noch zu prüfen.

2. Gruppe.

Chloralhydrat, Kaliumsalze (möglicherweise gehört auch der Hypophysenextrakt hierher), verleihen an Vagusfröschen der Vagusstammreizung eine stärkere Hemmungswirkung gegenüber der Norm. An Sympathikusfröschen ist Chloralhydrat auf den Erfolg der Vagusstammreizung wirkungslos, läßt nicht einen Vaguseffekt hervortreten.

Kaliumsalze und Hypophysenextrakt verändern den Erfolg der Vagusstammreizung an Sympathikusfröschen der Art, daß nun durch Reizung Herzstillstand eintritt, dem nach Aufhören des Reizes Akzeleration folgt.

3. Gruppe.

Coffein verstärkt an Vagusfröschen die Hemmungswirkung der Vagusstammreizung; an Sympathikusfröschen verhindert es die akzelerierende Wirkung der Stammreizung, ohne daß die Stammreizung hemmende Wirkung erhielte. Ebenso wirkt Ergotamin bei Sympathikusfröschen; an Vagusfröschen muß es noch untersucht werden.

4. Gruppe.

Digitalisstoffe verändern den Erfolg der Vagusstammreizung sowohl bei Vagus- wie auch bei Akzeleransfröschen der Art, daß nun schwächere Reize als in der Norm genügen, um einen Vagus- bzw. Akzeleranseffekt auszulösen.

Zu diesen Gruppen ist zu bemerken:

1. Für die Angehörigen der Gruppe 1a ist zu diskutieren, ob die Aufhebung der Wirksamkeit der isolierten Vagusreizung der Medulla allemal eine Vaguslähmung bedeutet, namentlich mit Rücksicht auf das Adrenalin, oder ob im einzelnen Fall die Wirkungslosigkeit der Vagusreizung nicht a) durch starke Erregung des Sympathikus entsprechend der zitierten Anschauung von Kolm und Pick, b) durch direkte Erregung und daher geringere Hemmbarkeit der Reizbildung, c) eventuell durch Übererregbarkeit und Erregung der Muskulatur selbst hervorgerufen wird.

Daß das Atropin den Vagus lähmt, ist unbestritten und meine Versuche geben keine Veranlassung zur Annahme einer Wirkung auf den Sympathikus oder die Reizbildung. Eine Reizwirkung auf den Muskel wird in der Zusammenstellung von Winterberg ausdrücklich geleugnet.

Daß der Kampfer beim Frosch die Vaguswirkung der Reizung des Vago-Akzelerans aufhebt, wurde zuerst von Harnack und Witkowski beschrieben. Später teilte Loewi mit, daß beim Kaninchen nach Kampferinjektionen die Vaguswirkung abgeschwächt ist. Harnack und Witkowski gaben ihrem Befund die Deutung, daß der Kampfer durch eine Reizwirkung das Herz für die hemmende Vaguswirkung unempfindlich macht. Wiedemann spricht direkt von einer Steigerung der Kontraktionsenergie des Herzmuskels. Loewi hält seinen Befund für ein Zeichen einer reinen Intensitätssteigerung der Reizerzeugung. Bemerkenswerterweise ist eine Vaguslähmung bisher

überhaupt nicht in Frage gezogen worden, wiewohl Loewi die Erregbarkeit des Vagus nach großen Dosen Kampfer beim Kaninchen dauernd verschwinden sah. Für eine Wirkung des Kampfers auf den Sympathikus ergaben sich keine Anhaltspunkte aus den sonstigen Wirkungen des Kampfers auf die vegetativen Organe (Wiechowski, Stross). Auch eine muskulär erregende Wirkung des Kampfers ist höchst unwahrscheinlich, da schon verhältnismäßig kleine Gaben den Herzmuskel schädigen (Junkmann). Gegen eine erregende Wirkung auf die Reizbildung spricht das Fehlen einer positiv chronotropen Kampferwirkung, wie sie dem Adrenalin und dem Coffein zukommt. Es bleibt daher nur die Entscheidung zwischen der von Loewi angenommenen, reinen Intensitätssteigerung der Ursprungsreize und der Vaguslähmung. Bei der vollkommenen Analogie zwischen Atropin und Kampfer hier und in den antagonistischen Versuchen der Tabelle 1 ist es am ungezwungensten anzunehmen, daß der Kampfer die Vagusendigungen lähmt, womit, da der Vagus die Reizbildung hemmt, naturgemäß eine Intensitätssteigerung der Ursprungsreize einhergehen muß. Diese von Loewi erschlossene Kampferwirkung ist eine Folge der durch den Kampfer bewirkten Vaguslähmung.

Für das Adrenalin ist von verschiedenen, bei Winterberg zitierten Autoren, außerdem auch von Bessmerthny eine vaguslähmende Wirkung angenommen worden. Alle diesbezüglichen Versuche betreffen Warmblüterherzen, bei denen auf der Höhe der Wirkung großer Adrenalingaben die Vagusreizung keinen Erfolg mehr hatte. Auch die von Januschke und Pollak beschriebene Aufhebung des Muskarinbronchialkrampfes durch Adrenalin könnte so gedeutet werden, ebenso das von Hopf beschriebene Unwirksamwerden der Vagusreizung auf den Froschmagen nach Adrenalin. Winterberg sieht als Ursache der Wirkungslosigkeit der Vagusreizung nach großen Adrenalingaben einerseits die starke toxische Akzeleranserregung, andererseits das häufige Bestehen von Kammerautomatie an. Die zweite Möglichkeit kommt wohl für das Säugetierherz, kaum aber für das Froschherz, welches keine Neigung zu Kammerautomatie besitzt, in Betracht. In meinen Versuchen war jedenfalls keine Kammerautomatie vorhanden. Am Froschherzen unterscheidet sich das Unwirksamwerden der Vagusstammreizung nach Adrenalin, abgesehen davon, daß es nach meinen Erfahrungen durchaus nicht regelmäßig eintritt, von dem Unwirksamwerden nach Atropin, Kampfer, Pilokarpin dadurch, daß am Vorhof immer eine negativ inotrope Wirkung erhalten blieb, trotzdem in diesen Versuchen der Vagusstamm und damit gleichzeitig der Akzelerans gereizt wurde. Aus diesem Persi-

stieren der negativ inotropen Vorhofswirkung ergibt sich jedenfalls, daß das Adrenalin nur die chronotropen Vagusendigungen unerregbar machen kann. Aber auch das tut es, wie gesagt, nicht konstant und immer nur für kurze Zeit. Diese Momente sprächen zugunsten der Auffassung, daß es sich dabei nicht um Vaguslähmung handelt. Ja es ist sogar eine Reizwirkung auf den Vagus (siehe oben) nicht ausgeschlossen. Andererseits ist der Befund, daß häufig erst nach Abklingen der Adrenalinakzeleration bei annähernd normaler Schlagfrequenz der Vagus unwirksam wird, während er im Stadium der Akzeleration noch wirksam zu sein pflegte, einfacher durch die Annahme zu deuten, daß allerdings erst große Adrenalingaben zwar den Vagus lähmen können, kleine ihn unbeeinflußt lassen.

So naheliegend diese Deutung erscheint, so wenig befriedigend ist sie in Anbetracht der zweifellos bestehenden vagalen Reizwirkungskomponente des Adrenalins, deren Tatsächlichkeit durch unsere Versuche eine weitere Stütze erfahren hat. Die oben geschilderte Beobachtung, daß ein durch isolierte Vagusreizung hervorgerufener Herzstillstand durch additive Reizung des 2. durchschnittenen Vago-Akzeleransstammes von normalen, d. h. vom Sinus ausgehenden Herzschlägen unterbrochen werden kann, weist auf eine derart mächtige funktionelle Überwertigkeit des Akzelerans gegenüber dem Vagus hin, daß es umgekehrt nicht unerklärlich erscheinen muß, wenn während einer maximalen, toxischen Akzeleranserregung eine additive isolierte Vagusreizung ohne Wirkung bleibt. Wir glauben daher, daß das Adrenalin in der Tat den Vagus nicht lähmt (warum wäre es denn auch im Azetylcholinstillstand dem Atropin und Kampfer unterlegen?), sondern im Gegenteil den Vagus eher im Sinne einer Förderung beeinflußt, welche in geeigneten Kombinationsfällen demonstrierbar ist, und daß die Vaguslähmung durch maximale Akzeleranserregung vorgetäuscht wird.

Im gleichen Sinne sprechen die folgenden Versuche über die Wirksamkeit mäßiger Adrenalindosen auf den Erfolg der Medullareizung.

Versuch 2.

9. X. 1922. Vagusfrosch, 35 g Gewicht. Reizschwelle des rechten Vagusstammes = 6 cm. Schlagzahl in der Minute: 42.

Konzentration	Schlagzahl	Reizschwelle des rechten Vagusstammes in cm
Adrenalin 1:1 000 000	48	6 aber Stillstände viel länger als vorher
» 1: 100 000	48	5
» 1: 10 000	48	5

Versuch 3.

10. X. 1922. Vagusfrosch, 40 g Gewicht. Schwelle für die reine Vagusreizung rechts: 8 cm. Reizschwelle des Vagusstammes, links: 12 cm. Schlagzahl in der Minute: 42.

Konzentation	Schlagzahl	Schwelle der reinen Vagusreizung rechts in cm	Schwelle der Vagusstammreizung links in cm
Adrenalin 1:1 000 000. .	60	8	11
» 1: 100 000. .	66	8	10
» 1: 10 000. .	66	7	9
Kampfer-Ringer gesättigt	48	unwirksam	unwirksam

Versuch 5.

11. X. 1922. Vagusfrosch. Reizschwelle für den linken Vagusstamm: 12 cm. Reizschwelle für den rechten Vagus von der Medulla: 8 cm. Schlagzahl in der Minute: 36.

Konzentration	Schlagzahl	Schwelle der reinen Vagusreizung rechts in cm	Schwelle der Vagusstammreizung links in cm
Adrenalin 1:1 000 000. .	48	6	9
» 1: 100 000. .	48	5	8
» 1: 10 000. .	48	0	7
Kampfer-Ringer gesättigt	48	unwirksam	unwirksam

Versuch 6.

12. X. 1922. Vagusfrosch, rechts: Reizschwelle des zentralen Vagus: 6 cm. Reizschwelle des linken Vagusstammes: 17 cm. Schlagzahl in der Minute: 30.

Konzentration	Schlagzahl	Schwelle der reinen Vagusreizung rechts in cm	Schwelle der Vagusstammreizung links in cm
Adrenalin 1:1 000 000	42	6	17
» 1: 100 000	54	6	18
» 1: 10 000	54	6	17
Kampfer 1: 10	48	unwirksam	unwirksam

Versuch 7.

12. X. 1922. Vagus-Sympathikusfrosch, linker Stamm ergab bis 12 cm R-A Stillstand und von 13—15 cm Akzeleration. Schlagzahl in der Minute: 36.

Konzentration	Schlagzahl	Reizung des linken Stammes in cm
Adrenalin 1:1 000 000	54	12 Stillstand
		13 Akzeleration
» 1: 100 000	54	13 Stillstand
		12 auffallend langer Stillstand
» 1: 10 000	54	12—24 Stillstände
		12, 13 sehr lange Stillstände

Harnack und Meyer erklären den Verlust der Vaguserregbarkeit nach Pilokarpin bei Frosch und Kaninchen durch die Annahme einer Lähmung der Vagusendigungen, während die eigentlichen Hemmungsapparate des Herzens erregbar bleiben. Gaisböck deutet den Verlust der Anspruchsfähigkeit für den Vagusreiz beim Frosch als gesteigerte Reizbarkeit des Herzens. Marshall deutet die Vaguslähmung beim Kaninchen und Frosch als Erschöpfung durch toxischen Dauerreiz. Eine im wesentlichen identische Deutung gibt Loewi. Der Vaguslähmung geht nach Langley beim Frosch und Marshall beim Kaninchen ein Stadium gesteigerter Erregbarkeit des Vagus voran. Ich selbst habe die Erregbarkeitsverhältnisse vor der Vaguslähmung nicht untersucht. Jedenfalls war in meinen Versuchen zu der Zeit, als beim Vagusfrosch der Erfolg der Vagus-Akzeleransreizung von Stillstand in Beschleunigung umgeschlagen war, durch isolierte Vagusreizung auch kein Stillstand mehr zu erzielen, höchstens geringfügige Bradykardie. Bemerkenswert ist, daß in diesem Stadium durch die Vago-Akzeleransreizung auch keine negativ inotrope Wirkung am Vorhof zustande kam. In dieser Beziehung gleicht das Pilokarpin dem Atropin und Kampfer, welche Ähnlichkeit sich auch darauf erstreckt, daß die Pilokarpinwirkung dauernd und nicht vorübergehend ist. Es dürfte sich daher um eine reine Vaguslähmung handeln. Als Ursache der Unerregbarkeit des Vagus käme neben der Vaguslähmung eine Steigerung der Erregbarkeit des Sympathikus, der Reizbildung und der Muskulatur in Betracht. Für die Annahme einer Sympathikuserregung oder Erregung der Reizbildung ist bei diesem ausschließlich als parasympathisches Gift überall sonst wirksamen Stoff kein Anhaltspunkt gegeben. Dagegen wäre eine unmittelbare Wirkung auf die Muskulatur nicht ohne weiteres von der

Hand zu weisen, da eine solche an glattmuskeligen Organen angenommen wird, für den Uterus von Laidlaw. Auch die Beobachtung von Anderson, welcher fand, daß am Auge nach degenerativer Okulomotoriusdurchschneidung Pilokarpin noch miotisch wirke, gehört hierher, möglicherweise auch die von Magnus, daß an der plexusfreien ruhenden Ringmuskulatur des Katzendarmes Pilokarpin Kontraktionen tetanischen Charakters auslöst.

Für die Stoffe b und c der Gruppe 1: Calcium, Muskarin und Physostigmin, welche die Wirkung der isolierten Vagusreizung nicht vernichten, die Wirkung der Vago-Akzeleransreizung aber bei Vagusfröschen aus Stillstand in Beschleunigung umwandeln, kommt als Ursache dieser letzteren Wirkung bloß eine Erregbarkeitssteigerung der Sympathikusenden, der Reizbildung oder der Muskulatur in Betracht. Beim Calcium ist diese Erregbarkeitssteigerung rein vorhanden, beim Muskarin und Physostigmin aber mit einer gleichzeitigen Steigerung der Erregbarkeit der Vagusendigungen verbunden.

Nach Rothberger und Winterberg werden die tertiären Kammerzentren durch Calciumsalze übererregbar gemacht. Außerdem kommt dem Calcium nach Howell und Duke, ferner nach Langendorff und Hueck eine positiv inotrope Wirkung auf die Herzmuskulatur zu. Howell und Duke fanden bei Steigerung des Calciumgehaltes der Durchströmungsflüssigkeit über die Norm eine Zunahme der Akzeleranswirkung bei der Katze. Da schon bloße Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans (Thyroidea, Kokain) bei Vagusfröschen die Umkehr der Wirkung der Reizung des Vago-Akzelerans hervorruft, genügt sie auch zur Erklärung dieser Wirkung des Calciums. Der Einfluß des Calciums auf die Reizbildung ist nach der Zusammenstellung der einschlägigen Arbeiten bei Winterberg unbedeutend und inkonstant und äußert sich beim Frosch jedenfalls nicht in einer Frequenzsteigerung. Diese Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans durch Calciumchlorid steht in guter Übereinstimmung mit der Hemmungswirkung dieses Salzes auf den isolierten Kaninchendarm (Starkenstein).

Muskarin und Physostigmin verhalten sich hinsichtlich der Beeinflussung des Erfolges der Vago-Akzeleransreizung und der isolierten Vagusreizung gleich. Der erstere wird bei Vagusfröschen aus Stillstand in Beschleunigung umgewandelt, in welchem Stadium die letztere einen stärkeren Hemmungseffekt gibt als in der Norm. Die Literatur über die sogenannte Vaguslähmung durch Muskarin ist oben besprochen. Daß es sich im Gegensatz zu Pilokarpin nicht um eine solche handelt, ist ebenfalls oben dargelegt. Es bleibt nichts anderes

übrig, als die beobachtete Wirkung auf eine Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans zurückzuführen. Für eine erregende Wirkung auf die Reizbildung als Ursache spricht vorläufig nichts. Eine erregende Wirkung auf die Muskulatur kommt zwar dem Physostigmin zu, aber es ist höchst unwahrscheinlich, daß eine solche für sich allein namentlich bei der hier gleichzeitig bestehenden Übererregbarkeit des Vagus die Ursache für das Überwiegen der Akzeleranswirkung bei der Vago-Akzeleransreizung wäre. Daß die Vagusstammreizung beim Frosch nach Physostigmin unwirksam wird, ist schon von Harnack und Witkowski beschrieben worden. Von einer beschleunigenden Wirkung der Vagusstammreizung nach Physostigmin berichten sie aber nichts. Sie erklären ihre Beobachtung mit der Annahme einer direkten, die Muskulatur erregenden Wirkung des Physostigmins. In der Literatur über die Physostigminwirkung auf das Säugetierherz findet sich kein Analogon zu der von uns beobachteten Wirkung des Physostigmins auf die Erregbarkeit des Akzelerans beim Frosch. Winterberg fand eine Erregbarkeitssteigerung der tertiären Kammerzentren; eine Wirkung auf die primären ist nicht studiert. Nach Winterberg überwiegen die Hemmungseffekte, der Vagus wird übererregbar. Daß das auch für den Frosch zutrifft, beweist die verstärkte Wirkung der Medullareizung. Wir müssen daher schließen, daß Muskarin und Physostigmin nicht nur den Vagus, sondern auch den Sympathikus und zwar diesen stärker als den Vagus übererregbar machen.

2. Trotz der beschleunigenden Wirkung des Coffeins auch auf das Froschherz erwies sich unter seinem Einfluß beim Vagusfrosch der Vagus-Akzeleransstamm als stärker hemmend wirksam und beim Sympathikusfrosch ging der beschleunigende Erfolg seiner Reizung verloren, ohne daß aber bei der Reizung ein Vaguseffekt zutage getreten wäre. Diese Wirkung kann nur als Erregbarkeitsminderung des Akzelerans gedeutet werden. Die von Frédericq beschriebene Steigerung der Vaguserregbarkeit nach Coffein beim Kaninchen dürfte auch bei diesem Tier in jener ihre Ursache haben. Gegen eine direkte Erregung bzw. Erregbarkeitssteigerung der Vagusenden in meinen Versuchen spricht das Ausbleiben einer Hemmungswirkung des Vago-Akzelerans beim Sympathikusfrosch nach Coffeinzufuhr, in welchen Versuchen sich lediglich die Erregbarkeitsminderung des Akzelerans nachweisen ließ. Auch die unmittelbare Coffeinwirkung auf den Herzschlag spricht gegen eine Vaguserregung. Die Akzeleranslähmung oder Erregbarkeitsminderung ist aber nur schwach und erst nach großen Dosen zu erzielen, es geht ihr aber keine Erregbarkeits-

steigerung voran, wenigstens in den von mir untersuchten Konzentrationen. Ob eine solche ganz verdünnten Lösungen zukommt, bleibt noch zu untersuchen.

3. Daß beim Vagusfrosch nach Digitalisstoffen die Reizung des Vagus-Akzelerans vermehrten Vaguseffekt, beim Sympathikusfrosch vermehrten Akzeleranseffekt zur Folge hat, ist nicht anders zu deuten, als daß durch Digitalis die Muskulatur sowohl für Vagus- als auch für Akzeleransreize empfindlicher gemacht wird. Es ist nicht möglich, die Wirkung mit einer gesteigerten Erregbarkeit beider Nerven zu erklären, denn in diesem Falle könnte die Reizung des gemeinsamen Stammes durch Digitalis nicht verändert werden.

Als Ergebnis der Versuche über die Beeinflussung der Erregbarkeit der extrakardialen Herznerven kann zusammengefaßt werden:

1. a) Atropin, Kampfer, Pilokarpin (dieses nach vorhergehender Erregbarkeitssteigerung) lähmen den Vagus.

b) Calcium, wahrscheinlich auch Thyreoidea, steigern die Erregbarkeit des Sympathikus.

c) Muskarin, Physostigmin steigern die Erregbarkeit der Sympathikus- und Vagusendigungen. Die Wirkung auf den Akzelerans überwiegt.

2. Chloralhydrat und Kalium, auch Hypophysenextrakt steigern die Erregbarkeit des Vagus. Kalium und Hypophysenextrakt lassen den Akzelerans unbeeinflußt.

3. Coffein setzt die Erregbarkeit des Akzelerans herab, läßt den Vagus direkt unbeeinflußt.

4. Digitalisstoffe verändern die Erregbarkeit der Vagus- und Akzeleransendigungen nicht.

Ob diese Erregbarkeitsänderungen direkt an den Enden des Vagus bzw. Akzelerans angreifen oder ob sie durch entsprechende Wirkungen auf die Endigungen des antagonistischen Nerven, auf die Reizbildung oder die Muskulatur zustande kommen, ist vorläufig bloß für Atropin und Kampfer, welche sicher die Vagusendigungen lähmen, und Coffein, welches sicher die Akzeleranserregbarkeit schwächt, entschieden; für alle anderen kann erst der Zusammenhalt der Ergebnisse beider Versuchsreihen in Verbindung mit der unmittelbaren Wirkung der untersuchten Stoffe auf den Herzschlag zum Teil wenigstens eine Aufklärung geben.

IV. Der Wirkungsmechanismus des Sympathikusphänomens, der Herzanaleptika und der Herzlähmer.

Aus der Zusammenfassung der Angaben beider Tabellen ergeben sich bestimmte Schlüsse auf das Wesen des Sympathikusphänomens

und die Angriffspunkte der antagonistisch wirksamen, sowie der die Herzstillstände bewirkenden Substanzen.

Der Darstellung unserer Schlußfolgerungen sei beigegebenes Schema zugrunde gelegt, welches die extrakardialen Herznerven, die Reizbildung, Reizleitung und die Muskulatur umfaßt. Es hat mit den anatomischen Verhältnissen nichts zu tun und bezieht sich in gleicher Weise auf die übergeordneten und untergeordneten Reizbildungszentren. Alle diese müssen eine besondere Zuleitung zur Muskulatur des betreffenden Herzabschnittes haben. Das Schema gilt also für jeden Herzabschnitt, beim Froschherzen also für Sinus, Vorhöfe und Ventrikel, deren funktionelle Verbindung aber außerhalb des Schemas liegt und mit der wir uns im Anbetracht des Umstandes, daß sowohl das »Sympathikusphänomen«, als die antagonistischen Substanzen Herzschläge normaler Sukzession auslösten, gar nicht zu beschäftigen Veranlassung hatten.

Vollkommen identisch werden aber die Innervationsverhältnisse der drei Reizbildungszentren nicht sein. Da der automatisch schlagende Ventrikel weitgehend vom Vagus unabhängig ist, werden in seinen Reizbildungszentren wohl keine chronotropen Vagusfasern mehr endigen.

Es ist nicht unwahrscheinlich, daß für die postulierten Reizleitungen innerhalb der einzelnen Herzabschnitte dasselbe gilt, was für das die einzelnen Herzabschnitte verbindende übergeordnete, anatomisch mehr minder darstellbare Reizleitungssystem Geltung hat.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß trotz einer im allgemeinen identischen Beeinflußbarkeit das übergeordnete Reizleitungssystem und die herzabschnitteigenen Reizleitungen unabhängig voneinander, jedes für sich allein, pharmakologisch und pathologisch beeinflußt werden können und eine Art Dissoziation der Reizleitungen vorkommt.

Die Erregung automatischer Tätigkeit des einzelnen Herzabschnittes dürfte de norma nur an dessen Reizbildungsstelle zustande kommen. An der Einmündungsstelle der Reizleitung in die Muskulatur stellen wir uns einen Mechanismus vor, welcher durch bestimmte Einflüsse die Empfänglichkeit des Herzmuskels für die Ursprungsreize steigern und herabsetzen kann, also sozusagen ein Substrat für die Bathmotropie. Vagus und Akzelerans senden Fasern verschiedener Art zum Herzen, welche die vier Herzqualitäten hemmen und fördern, und die man sich an den betreffenden Stellen des Schemas angreifend vorstellen kann. Von diesen Fasern ziehen wir nur die chronotropen und inotropen in Betracht, ohne auszuschließen, daß auch die Endigungen

der dromotropen und bathmotropen pharmakologisch beeinflußt werden und diese Beeinflussung auch den Ausfall unserer Versuche mitbestimmt. Theoretisch können die herzwirksamen Stoffe an allen Teilen des Systems angreifen: an der Reizbildung, Reizleitung, an dem Substrat der Bathmotropie und am Muskel, und zwar an jeder dieser Stellen direkt oder an den Enden der beiden sie innervierenden Nerven. Für die Deutung unserer Versuchsergebnisse kommen wir aber zunächst aus: 1. mit den an der Reizbildung endigenden chronotropen Fasern der sympathischen Akzeleratoren und vagalen Retardoren, welche letztere die Ursprungsreize nach Zahl (und Intensität) hemmen. 2. mit der Reizbildung, 3. mit dem Substrat der Bathmotropie und 4. mit den direkt zum Muskel ziehenden sympathischen Augmentatoren, vagalen Diminuatoren und 5. mit dem Muskel selbst. In dem Schema sind daher nur diese Angriffsorte verzeichnet. Diese Beschränkung ist notwendig mit Rücksicht auf die Art unserer Methodik, welche bloß chronotrope und inotrope Effekte beobachten ließ. Die Annahme dromotroper Effekte an den herzabschnitteigenen Reizleitungen, welche unabhängig von den analogen an dem übergeordneten Leitungssystem durch Gifte eintreten können, könnte zwar vielfach zur Erklärung der beobachteten Phänomene mit herangezogen werden, aber in Anbetracht dessen, daß die Annahme einer solchen Beeinflussung vorläufig überhaupt nicht nachgewiesen ist, haben wir darauf verzichtet, sie in die Diskussion einzubeziehen und demzufolge die Innervation der Reizleitung nicht in das Schema eingezeichnet.

Da ein durch isolierte Vagusreizung bewirkter Herzstillstand durch additive Vagus-Akzeleransreizung beim Frosch von Herzschlägen normaler Sukzession unterbrochen werden kann, und zwar auch bei Vagusfröschen, deren Vagus übererregbar ist, erkennen wir den Endigungen des Sympathikus überall eine topische Überwertigkeit über die Endigungen des Vagus zu, mit der Annahme, daß sie am Erfolgsorgan peripherer angreifen.

Als Angriffspunkte für die herzwirksamen Substanzen ziehen wir also in der Peripherie, wenn wir die vagale Synapse (1) und das peripher von ihr angenommene, durch Pilokarpin gelähmte Zwischenstück (2), die ebenfalls in dem Schema eingezeichnet sind, dazu nehmen, noch in Betracht: die Endigungen des Vagus an der Reizbildungsstätte (Retardoren) (3), die Endigungen des Akzelerans an der Reizbildungsstätte (Akzeleratoren) (4), die Reizbildungsstätte selbst (5), das erwähnte Substrat für die Bathmotropie, welches wir an die Einmündungsstelle der Reizleitung in die Muskelfasern verlegen (6), die Endigungen der Vagusfasern an der Muskulatur (Diminuatoren) (7),

die Endigungen der Akzeleransfasern an der Muskulatur (Augmentatoren) (8), die Muskulatur selbst) (9).

Hier sei auch noch erwähnt, daß die allgemeine Annahme, der Frosch habe keinen zentralen Vagustonus, welche sich auf das Fehlen einer positiv chronotropen Wirkung der Durchschneidung des Vagusstammes am Halse gründet, nicht stichhaltig sein muß, wenn man den im Vagusstamm verlaufenden Akzeleransfasern ebenfalls einen Tonus zuschreibt; denn in diesem Fall braucht sich nach Wegfall der zentralen hemmenden und fördernden Einflüsse die Frequenz nicht zu ändern. Allerdings müßte dann bei reinen Vagusfröschen, die, wie oben gesagt, ziemlich selten sind, eine schwache Akzeleration nach Vagotomie und bei den ebenfalls seltenen reinen Sympathikusfröschen eine gewisse Bradykardie nach Durchschneidung des gemeinsamen Vago-Akzelerans zu beobachten sein.

Schema der Angriffspunkte:

1 = Synapse des Vagus,
2 = vagales Zwischenstück,
3 = Endigungen der Vagusfasern an der Reizbildungsstätte (Retardoren),
4 = Endigungen der Akzeleransfasern an der Reizbildungsstätte (Akzeleratoren),
5 = Reizbildungsstätte,
6 = Substrat für die Bathmotropie,
7 = Endigungen der Diminuatoren am Muskel,
8 = Endigungen der Augmentatoren am Muskel,
9 = die Muskulatur.

An Stelle 1 greift an: Nikotin zuerst erregend, dann lähmend;
» » 2 » » : Pilokarpin lähmend;
» » 3 » » : erregend: Azetylcholin, Muskarin, Pilokarpin, Chloralhydrat, Ergotamin;
erregbarkeitssteigernd: Physostigmin, Chloralhydrat, Hypophysenextrakt, Kalium, (Adrenalin);
lähmend: Atropin, Kampfer;
» » 4 » » : erregend: Adrenalin,
erregbarkeitssteigernd: Muskarin, Azetylcholin, Chloralhydrat, Thyreoideaextrakt, Kokain, Calcium, Physostygmin;
erregbarkeitsherabsetzend: Ergotamin, Coffein;

Schema der Angriffspunkte.
—— Vagus. - · - Akzelerans.

An Stelle 5 greift an· erregend: Coffein,
lähmend: Chloralhydrat, Hypophysenextrakt, Kalium,
sensibilisierend für Vagus- und Akzeleransreize: Digitalis;
» » 6 » »: positiv bathmotrop: Calcium, Physostigmin, Pilokarpin;
» » 7 » »: erregend auf die inotropen Vagusenden: Azetylcholin, Muskarin;
lähmend: Kampfer, Atropin;
» » 8 » »: erregend auf die positive Inotropie: Adrenalin,
erregbarkeitssteigernd: Calcium, Muskarin, Physostigmin;
» » 9 » »: positiv inotrop: Coffein,
negativ inotrop: Chloralhydrat, Kalium,
sensibilisierend für Diminuatoren- und Augmentatorenreize: Digitalis.

Unter Zugrundelegung dieses Schemas lassen unsere Ergebnisse die Wirkungsmechanismen der behandelten 16 Stoffe und den des Sympathikusphänomens in der im folgenden geschilderten Weise erklären, wobei allerdings der Vorbehalt gemacht werden muß, daß manche der Ergebnisse noch einer Sicherung durch weitere Versuche bedürftig sind und daß auch hier der Nachteil aller antagonistischen Versuche die Sicherheit des Resultates beinträchtigt, der in der Notwendigkeit begründet ist, von der nur mehr minder sicher erkannten Elementarwirkung des einen auf die Elementarwirkung des anderen Antagonisten zu schließen. Auch beziehen sich die Schlüsse, die wir ziehen, naturgemäß nur auf jene Stadien der betreffenden Vergiftung, welche die beobachteten Antagonismen aufweisen und wir schließen nicht aus, daß durch noch mehr Giftzufuhr über das zum Stillstand notwendige Maß hinaus ein weiteres Vergiftungsstadium, das durch andere Antagonismen ausgezeichnet ist, eintreten kann, für das dann die vorgetragene Meinung keine Geltung hat und auf andere Angriffspunkte bzw. Wirkungsmechanismen zu schließen wäre. Vorweg sei noch einmal daran erinnert, daß die durch Vagus-Akzeleransreizung oder Gifte während der Stillstände wieder ausgelösten Herzschläge stets normale Sukzession aufwiesen und daher von der Stelle der normalen Ursprungsreize ausgingen.

a) Der Wirkungsmechanismus des Sympathikusphänomens.

Durch Reizung des Vago-Akzelerans wird bei beiden Froschtypen der Muskarin-, Pilokarpin-, Azetylcholin- und Chloralhydratstillstand während der Reizung aufgehoben. Die Wiederbelebung des Herzens gelingt sicherer bei Akzelerans- als bei Vagusfröschen, wohl deshalb,

weil bei ersteren der Akzelerans schon an und für sich übererregbar ist. In der Wirkung der antagonistischen Stoffe hat sich ein solcher Unterschied der beiden Froschtypen aber nicht ergeben. Da eine direkte Erregung der Reizbildung (in den antagonistischen Versuchen) sich vielfach als wirksamer erwiesen hat, als die elektrische Reizung des Vagus-Akzeleransstammes, so ist diese Art Akzeleransreizung offenbar nicht imstande, eine fehlende Reizbildung wieder zu erwecken, sondern nur eine noch vorhandene zu verstärken. Es muß daher gefolgert werden, daß in allen durch Akzeleransreizung aufhebbaren Stillständen die Reizbildung noch, wenn auch so schwach, daß es zu keiner mechanischen Leistung kommt, vorhanden ist. Für den Muskarinstillstand ist das bereits bekannt (Klewitz), für die anderen Stillstände muß es noch durch elektrokardiographische Untersuchung erwiesen werden. Betrachtet man die Vagusfrösche für sich und die Akzeleransfrösche ebenso, so ist das Phänomen am konstantesten bei Pilokarpin und Azetylcholin, weniger gut ausgesprochen bei Muskarin und am schlechtesten ausgeprägt beim Chloralhydratstillstand. Die Vagusstammreizung wirkte im bradykardischen Stadium besser akzelerierend nach Muskarin als nach Azetylcholin, im Stillstand aber besser wiederbelebend nach Azetylcholin als nach Muskarin. Doch ist vielleicht der aus der Statistik sich ergebende Unterschied auch in Anbetracht der immerhin ziemlich kleinen Anzahl von Versuchen zu gering, um ein solches gegensätzliches Verhalten als sicher anzunehmen. Während der durch diese Gifte bewirkten Bradykardie macht die Nervenreizung bei Vagusfröschen Beschleunigung nur nach Muskarin (Löwit und Loewi) und Pilokarpin (eigene Versuche); nach Azetylcholin bewirkt sie keine Beschleunigung, aber meist auch keinen Stillstand, sondern nur Verstärkung der Bradykardie, außerdem wird aber nach Azetylcholin bei Sympathikusfröschen durch Reizung des Nervenstammes nach wie vor Akzeleration hervorgerufen. Nach nur bradykardisch wirkenden Chloralhydratgaben bewirkt die Reizung des Vago-Akzelerans bei Vagusfröschen vorübergehend Herzstillstand bei größeren Rollenabstand als vorher (Loewi), aber bei Sympathikusfröschen immer noch Akzeleration (eigene Versuche). Es fehlt die Prüfung der Wirkung der Medullareizung nach Azetlylcholin und Chloralhydrat; aber es ist kaum anzunehmen, daß sie anders ausfallen wird, als im Sinne einer gesteigerten Erregbarkeit des Vagus. Wir finden also sowohl nach Muskarin als nach Azetylcholin und Chloralhydrat eine Steigerung der Erregbarkeit des Vagus im bradykardischen Stadium und es ist daher anzunehmen, daß die Stillstände zunächst durch Vagusreizung bedingt sind. Trotz dieser Übererregbarkeit des

Vagus bewirkte in diesen Stillständen die Vagusstammreizung Wiederschlagen des Herzens. Bei Muskarin und Azetylcholin ist durch Reizung des gemeinsamen Vagus-Akzeleransstammes im bradykardischen Stadium eine stärkere (Muskarin) bzw. schwächere (Azetylcholin) Übererregbarkeit des Akzelerans gegenüber dem Vagus festzustellen. Es werden also beide extrakardialen Herznerven übererregbar, aber der Akzelerans mehr. Nur beim Chloralhydrat besteht ein gewisser Gegensatz zwischen meinen Beobachtungen und den Versuchen Loewis; denn es wirkte nach Loewi im bradykardischen Stadium die Vagusstammreizung als verstärkte Vagusreizung, im Stillstand (meine Versuche) dagegen als Akzeleransreizung. Jedenfalls müssen wir annehmen, daß zur Zeit des Stillstandes (bei Vagusfröschen) der Sympathikus stärker erregbar ist als der Vagus. Wie beim Muskarin ist im Stadium des Stillstandes zunächst Vagus und Akzelerans übererregbar und der Akzelerans überwiegt. Im bradykardischen Stadium überwiegt nach Loewi der Vagus, aber nach meinen Versuchen gilt das nicht für den Akzeleransfrosch, bei welchem sich die Übererregbarkeit des Akzelerans auch im bradykardischen Stadium erhielt. Diesen Wiederspruch vermag ich vorläufig nicht zu erklären, da über die Wirkung der Vagusstammreizung auf das bradykardische Stadium der Chloralhydratvergiftung bei Vagusfröschen mit meiner Versuchsanordnung keine Experimente vorliegen. Doch ist auch in den von Loewi a. a. O. ausführlich gegebenen zwei Versuchsprotokollen ersichtlich, daß der Übererregbarkeit des Vagus im bradykardischen Stadium der Chloralhydratwirkung in einem Versuch eine Untererregbarkeit folgt, im zweiten Versuch nimmt die Erregbarkeit des Vagus zunächst ab, dann zu, dann wieder ab; der Widerspruch unserer mit den Versuchen Loewis ist also nicht derart, daß er unsere Schlüsse auf Übererregbarkeit des Sympathikus erschüttern könnte.

In allen drei Fällen liegt also eine Übererregbarkeit des Akzelerans vor, am deutlichsten ausgeprägt bei Muskarin, weniger bei Azetylcholin und noch weniger bei Chloralhydrat. Für das Pilokarpin ist es nicht notwendig, eine solche anzunehmen, da schon im bradykardischen Stadium der Vagus gelähmt ist.

Diese Übererregbarkeit des Sympathikus ist in allen Fällen schwach und erreicht, wie die Statistik ausweist, nicht immer die Größe, wie sie beim Sympathikusfrosch an sich schon besteht, denn sie führt nur in 50—88% der Fälle zum Wiederschlagen des Herzens. In dem Teil der Fälle, in welchem die Vagusstammreizung kein Wiederschlagen des Herzens bewirkt, muß man annehmen, daß der Vagus noch überwiegend bleibt.

Es ist nur ein bestimmtes Stadium des Chloralhydratstillstandes, in welchem die gemeinsame Reizung des Vago-Akzelerans Wiederschlagen bewirkt. Nach der Tabelle 1 ist das das Phänomen bei Vagusfröschen in 50% der Fälle, bei Sympathikusfröschen in 62,5% beobachtet worden. Dieses Stadium geht über das durch Atropin und Kampfer aufhebbare Stadium des Chloralhydratstillstandes hinaus, denn auch bei Sympathikusfröschen, da gerade erst recht, bei denen Atropin und Kampfer auf den Chloralstillstand unwirksam sind, wirkt die Vagusstammreizung wiederbelebend. In den 50 bzw. 37%, in denen die Stammreizung kein Wiederschlagen bewirkte, konnte es durch antagonistische Stoffe ausgelöst werden.

Der Angriffspunkt der wiederbelebenden Wirkung der Akzeleransreizung kann nur der Sinus sein; es sind Schläge normaler Sukzession, welche ausgelöst werden. Die Akzeleransreizung kann daher nur solange wirken, als überhaupt noch das Reizbildungszentrum erregbar ist. Ist es einmal gelähmt, muß sie erfolglos bleiben. Daher ist sie von einem bestimmten Punkt des Chloralhydratstillstandes angefangen immer wirkungslos.

Der Kalium-, Hypophysen- und Ergotàminstillstand wird durch Vagus-Akzeleransreizung. nicht aufgehoben. In nicht zum Stillstand führenden Dosen verstärkt das Kalium die Vaguswirkung der Vagusstammreizung beim Vagusfrosch und läßt eine solche bei erhaltener nachfolgender Akzeleranswirkung beim Sympathikusfrosch auftreten. Dieses Auftreten einer von Akzeleration gefolgten Vaguswirkung der Stammreizung bei Sympathikusfröschen wird auch durch Hypophysenextrakt hervorgerufen. Nach Ergotamin ist die Akzeleranswirkung der Vagusstammreizung bei Sympathikusfröschen verschwunden, aber eine Vaguswirkung tritt nur selten auf. Diese Stoffe lassen also die Übererregbarkeit des Akzelerans vermissen, sei es dadurch, däß sie den Vagus stärker erregbar machen als den Sympathikus (Kalium und Hypophysenextrakt), sei es dadurch, daß der Akzelerans direkt minder erregbar wird (Ergotamin), und damit muß die Reizung des gemeinsamen Vagus-Akzeleransstammes als Wiederbeleberin der Herztätigkeit versagen.

b) Der Wirkungsmechanismus der Herzanaleptika.

1. Atropin und Kampfer heben, wie die Akzeleransreizung, den Muskarin-, Pilokarpin- und Azetylcholinstillstand bei beiden Froschtypen, den Chloralhydratstillstand aber zum Unterschied von der Akzeleransreizung nur beim Vagusfrosch auf; sie lassen den Chloralhydratstillstand beim Sympathikusfrosch, den Kalium- und

Hypophysenextraktstillstand unbeinflußt. Das Atropin versagt in diesen Fällen nie, weder bei Vagus noch bei Sympathikusfröschen. Der Kampfer dagegen ist bei Pilokarpin und Muskarin weniger konstant wirksam als bei Azetylcholin und Chloralhydrat. Nach dem Ausfall der Statistik ist namentlich Atropin, aber auch der Kampfer wirksamer als die Reizung des übererregbaren Sympathikus, was übereinstimmt mit der Annahme, daß sie den Vagus lähmen. Der Kampfer ist aber bei Pilokarpin und Muskarin weniger wirksam als das Atropin. Sie verwandeln Vagus- in Sympathikusfrösche; am normalen Herzen des Frosches verursacht Atropin Beschleunigung, aber erst in großen Dosen. Kampfer beschleunigt nach Harnack und Witkowski ebenfalls. Diese Wirkung ist aber nach Junkmann sehr inkonstant und nur gelegentlich zu sehen. Beide wirken also durch Vaguslähmung wiederbelebend, der Kampfer wegen seiner gleichzeitigen herzmuskelschädigenden Wirkung weniger intensiv als Atropin.

2. Adrenalin verwandelt Vagus- in Sympathikusfrösche, jedoch nicht regelmäßig. Die Medullareizung bewirkt nach großen Dosen keinen Herzstillstand mehr. Es beschleunigt den Herzschlag. Alle, auch die durch elektrische Vago-Akzeleransreizung nicht beeinflußten Herzstillstände lassen sich bei beiden Froschtypen durch Adrenalin aufheben. Es muß also mehr bewirken als bloß die elektrische Vago-Akzeleransreizung. Doch ist die aufhebende Wirkung auf den Azetylcholin- und allerdings weniger deutlich auch auf den Muskarinstillstand nicht völlig konstant. Namentlich beim Azetylcholinstillstand versagt es häufig. Es ist bei diesen Stillständen dem Atropin und Kampfer unterlegen. Das spricht gegen eine vaguslähmende Wirkung des Adrenalins. Nach der Statistik ist es bei den durch Sympathikusreizung aufhebbaren Stillständen annähernd so wirksam, wie die Nervenreizung. Beim Chloralhydrat aber ist es dieser überlegen, sowie bei allen durch Vago-Akzeleransreizung nicht aufhebbaren Stillständen. Dagegen ist es beim Azetylcholin und auch beim Muskarin der elektrischen Akzeleransreizung unterlegen. Die relative Minderempfindlichkeit im Azetylcholinstillstand steht vielleicht in Beziehung zu der von Kolm und Pick gefundenen, durch kleine Gaben von Azetylcholin hervorgerufenen, Dämpfung, ja Umkehr der Adrenalinakzeleration und das gleiche gilt auch für das Muskarin, bei dem Kolm und Pick das Phänomen, wenn auch weniger deutlich ausgesprochen, auch fanden. Diese Teilwirkung äußerte sich also auch in unseren Versuchen. Unter weiterer Berücksichtigung der Unregelmäßigkeit der Umwandlung von Vagus- in Sympathikusfrösche kann man an-

nehmen, daß das Adrenalin neben der Akzeleranserregung den Vagus übererregbar macht, also gewissermaßen das Spiegelbild des Muskarins ist, welches den Vagus erregt und den Akzelerans übererregbar macht. Für das Unerregbarwerden des Vagus nach Adrenalin muß also die starke Akzeleranserregung als Ursache lediglich angenommen werden. Adrenalin versagt gelegentlich nur bei der Aufhebung des Azetylcholin- und Muskarinstillstandes, weil die Wirkung dieser Substanzen durch die vagale Wirkungskomponente des Adrenalins verstärkt wird.

Die toxische Reizung durch Adrenalin wirkt schwächer. Die elektrische Nervenreizung trifft zwar auch den Vagus, die vagale Komponente des Adrenalins verstärkt aber die Wirkung von Azetylcholin und Muskarin offenbar erheblicher, als der Mitreizung des Vagus bei der Stammreizung entspricht.

Jedenfalls ist hervorzuheben, daß die elektrische Reizung bei diesen Substanzen prompter wirkt als das Adrenalin, wiewohl nach dieser Auffassung nicht nur beim Sympathikusphänomen (Mitreizung der Vagusfasern), sondern auch bei der Adrenalinwirkung eine vagale Komponente der Sympathikuserregung entgegen wirkt.

Es liegt also eine Kombination der Hauptwirkung der den Herzstillstand hervorrufenden Substanzen mit einer Teilwirkung des den Stillstand aufhebenden Adrenalins vor.

Die Überwertigkeit des Adrenalins beim Chloralhydrat und den 3 das Sympathikusphänomen nicht zeigenden Stillständen kann unschwer aus der Tatsache erklärt werden, daß es sich bei der Reizung des Nervenstammes immer auch um die Mitreizung von Vagusfasern handelt[1]) und der Vagus durch Kaliumsalze und Hypophysenextrakt übererregbar, durch Ergotamin der Sympathikus unerregbar wird, während die Erregung durch Adrenalin doch wohl ausschließlich die Akzeleransenden trifft und sich die vagale Komponente auf eine Erregbarkeitssteigerung der Vagusendigungen beschränkt.

Alle bekannten analeptischen Wirkungen des Adrenalins lassen sich somit dadurch erklären, daß es überall am Herzen (Reizbildung und Muskulatur, wahrscheinlich auch Leitung und Substrat der Bathmotropie) die Endigungen der Akzeleransfasern erregt. Eine direkte Erregung dieser Substrate braucht nicht angenommen zu werden. Für die Muskulatur zeigte Gottlieb im besonderen, daß eine direkte

1) Zweifellos sind daher noch Versuche mit isolierter elektrischer Akzeleransreizung (am atropinisierten Frosch) notwendig. Die Wirksamkeit des Adrenalins beim Stillstand durch Ergotamin, das die Akzeleransendigungen lähmt, bedarf noch besonderer Aufklärung.

Reizwirkung bzw. Erregbarkeitssteigerung durch Adrenalin nicht hervorgerufen wird.

Die singuläre Stellung und die alle analeptischen Substanzen und Eingriffe an Kraft übertreffende Wirkung des Adrenalins beruht darauf, daß das Adrenalin unter den gebräuchlichen Stoffen der einzige Sympathikuserreger ist, daß vermöge des Wirkungsbereiches des Akzelerans im Herzen die Erregung der Sympathikusendigungen von besonders großer Wirkung begleitet sein müssen und daß die Nervenenderregung den adäquaten Reiz darstellt, auf den das Substrat intensiver reagiert, als auf einen es direkt treffenden Reiz.

3. Coffein hebt alle Stillstände, auch die durch Akzeleransreizung nicht beinflußbaren, bei beiden Froschtypen auf. Bei Vagusfröschen verstärkt es die Vaguswirkung der Vagus-Akzeleransreizung und bei Sympathikusfröschen vernichtet es die akzelerierende Wirkung dieser Reizung, ohne aber den Erfolg in eine Vaguswirkung umzuwandeln. Es schwächt daher bloß die Erregbarkeit des Akzelerans, ohne ihn immer völlig zu lähmen. Am normalen Herzen macht es Pulsbeschleunigung. Seine Wirkung kann also nichts mit einer Akzeleranserregung zu tun haben, sondern es wirkt durch Erregung der Reizbildung. Es ist zunächst der elektrischen Vago-Akzeleransreizung überlegen, wie das Adrenalin in den durch die Nervenreizung nicht aufhebbaren Stillständen. In den anderen Stillständen ist es annähernd so wirksam wie die Akzeleransreizung. Doch ist es beim Azetylcholinstillstand weniger konstant wirksam wie die Nervenreizung, dagegen dieser im Chloralhydratstillstand überlegen. Wir sehen also eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Adrenalin. Die akzelerierende Wirkung des Adrenalins ist dadurch gehemmt, daß das Azetylcholin die vagale Komponente der Adrenalinwirkung in Erscheinung treten läßt. Durch Coffein wird der Akzelerans direkt minder erregbar. Daher ist in beiden Fällen nur eine schwächere Wirkung als durch die Vagus-Akzeleransreizung zu erzielen. Die Besonderheit der Wirkung von Adrenalin und Coffein auf diese Stillstände kommt also beidemal durch Depression des Akzelerans zustande, welche durch Coffein direkt, durch Adrenalin als Folge der Kombination mit Azetylcholin bewirkt wird. Beim Kaliumstillstand ist Coffein aber nach der Versuchsstatistik dem Adrenalin unterlegen.

4. Calcium hebt bloß den Muskarin-, Pilokarpin- und Chloralhydratstillstand vorübergehend auf. Den Azetylcholinstillstand läßt es unbeeinflußt. Seine Wirkung kann also nicht identisch mit einer Akzeleransreizung sein. Es verwandelt Vagus- in Sympathikusfrösche. Der Vagus bleibt aber erregbar. Es macht also den Sympathikus

übererregbar. Diese Übererregbarkeit allein kann die aufhebende Wirkung beim Chloralhydratstillstand nicht erklären, da hierbei Thyreoideaextrakt, welcher gleichfalls die Erregbarkeit des Akzelerans steigert, unwirksam ist. Neben der Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans kommt also dem Calcium noch eine andere Wirkung zu. Direkt erregt es nicht, weder den Akzelerans noch die Reizbildung. Zum Unterschied von Adrenalin steigert es nicht die normale Schlagfrequenz. Auch sein Versagen beim Azetylcholin- (und Kalium-) Stillstand, welche durch Erregung der Reizbildung behoben werden können (durch Coffein), spricht gegen eine direkte Erregung der Ursprungsreize. Dagegen hat es eine muskuläre Wirkung. Da die durch Calciumchlorid wieder ausgelöste Herztätigkeit normaler Sukzession ist, also von der normalen Bildungsstätte der Ursprungsreize ausgeht, so könnte diese muskuläre Wirkung der Art sein, daß sie das Herz für die normalen Ursprungsreize empfindlicher macht. Das Calcium könnte daher wie die Akzeleransreizung nur solange wirken, solange solche Ursprungsreize, wenn auch schwache, gebildet werden. Die Wirkungslosigkeit im Azetylcholinstillstand, welcher durch Akzeleransreizung aufhebbar ist, könnte in einem periphereren Angriffspunkt des Azetylcholins gegenüber dem des Calciums und damit auch gegenüber dem des Muskarins und Pilokarpins gesucht werden.

5. Physostigmin wirkt fast genau so wie Calcium, nur kommt ihm außerdem eine verstärkende Wirkung auf die Erregbarkeit des Vagus zu. Es verwandelt den Erfolg der Vagus-Akzeleransreizung bei Vagusfröschen aus Stillstand in Beschleunigung. Die isolierte Vagusreizung von der Medulla aus hat aber nicht nur unverändert Herzstillstand zur Folge, sondern es sind sogar schwächere Reize als vor der Vergiftung wirksam. Das Physostigmin macht also den Vagus und Akzelerans übererregbar und zwar den Akzelerans stärker als den Vagus. Da es auf die normale Frequenz keinen Einfluß hat, kann eine direkte Erregung des Akzelerans oder der Reizbildung ausgeschlossen werden. Es hebt bloß den Muskarin- und Chloralhydratstillstand, nicht aber den Azetylcholin- und Kaliumstillstand auf; der Pilokarpin- und Ergotaminstillstand ist noch zu prüfen. Auch für das Physostigmin nehmen wir daher wie für das Calcium als Ursache für seine Wirksamkeit in den genannten Stillständen neben der Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans eine muskuläre Wirkung an, welche das Herz für die normalen Ursprungsreize empfindlicher macht. Die Physostigminwirkung unterscheidet sich bloß durch die ihm außerdem noch zukommende erregbarkeitssteigernde Wirkung auf den Vagus von der des Calciums. Seine erregende Wirkung auf

die Muskulatur wird daher stärker sein müssen als die des Calciums, da sie trotz der die Reizbildung hemmenden Übererregbarkeit des Vagus sich äußert. Für diese stärkere Wirkung des Physostigmins spricht auch, daß die Verwandlung von Vagus- in Akzeleransfrösche durch Physostigmin viel leichter und dauernder gelingt als durch Calcium.

6. Thyreoideaextrakt hebt bloß den Muskarin- und Pilokarpinstillstand vorübergehend auf, die anderen beiden Stillstände ist er nicht imstande, aufzuheben. Er macht aus einem Vagus- einen Akzeleransfrosch. Die normale Schlagfrequenz wird nicht beeinflußt. Er wirkt also bloß erregbarkeitssteigernd auf den Sympathikus. Dies genügt in Verbindung mit der bereits durch Muskarin bestehenden Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans und der durch Pilokarpin bedingten Vaguslähmung bzw. Abschaltung der Vagus-Endigungen vom Sinus, sowie der ebenfalls durch Pilokarpin bewirkten Übererregbarkeit des Herzens für die Ursprungsreize (s. unten), in beiden Fällen wenigstens vorübergehend Herzschläge auszulösen. Allerdings bewirkt Muskarin (Pilokarpin nicht) auch am Sympathikusfrosch Herzstillstand. Es muß also auch hier die Aufhebung des Stillstandes die Folge der Kombination einer Teilwirkung des Muskarins mit der Wirkung des Thyroideaextraktes sein. Im Chloralhydratstillstand versagt er, weil eine Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans für sich allein der lähmenden Chloralhydratwirkung auf die Reizbildung nicht entgegen wirken kann. Hier muß eine direkte Erregung des Akzelerans oder der Reizbildung einsetzen, wenn nicht, wie beim Calcium oder Physostigmin, eine muskuläre Wirkung, die nur schwach gebildeten Reize perzipieren läßt. Im Azetylcholinstillstand versagt er wie Calcium und Physostigmin, weil Azetylcholin, wie wir annehmen, peripherer angreift, als Muskarin und Pilokarpin.

7. Digitalisstoffe heben nur den Muskarin- und Pilokarpinstillstand auf, sie lassen die Enden der extrakardialen Herznerven unbeeinflußt. Sie machen die Erfolgssubstrate empfindlicher sowohl für Vagus- als auch Akzeleransreize. Die Aufhebung des Muskarin- und Pilokarpinstillstandes könnte man dann so erklären, daß infolge stärkerer Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans durch Muskarin und durch die Vaguslähmung des Pilokarpins nur die sympathische Wirkung der Digitalisstoffe zur Geltung kommt. Dazu kommt noch, daß wir, wie unten angeführt, wegen der vom Muskarinstillstand verschiedenen Beeinflußbarkeit des Azetylcholinstillstandes uns veranlaßt sehen, anzunehmen, daß sich die Vaguserregung durch Muskarin und Pilokarpin auf die Reizbildungsstätte beschränkt und an der

Muskulatur angreifende Vagusfasern verschont. Sie wirken antagonistisch wie Thyreoideaextrakt. Im Chloralhydrat- und Azetylcholinstillstand wirken sie trotz ihrer muskulären, durch die Kombination auf Sympathikusreize beschränkten Wirkung, nicht wie die Vago-Akzeleransreizung, wie wir annehmen deshalb, weil bei diesen Vergiftungen die Übererregbarkeit des Sympathikus gegenüber der des Vagus zu gering ist und diesen Stoffen noch eine peripher lähmende bzw. hemmende Wirkung zukommt. Mit Rücksicht auf die von Loewi begründete Auffassung der Digitaliswirkung am Herzen als einer Sensibilisierung für die Calciumwirkung sei hervorgehoben, daß sich in unseren Versuchen ein deutlicher Unterschied zwischen Calcium- und Digitaliswirkung ergeben hat, sowohl in der Wirkung auf den Erfolg der Vagus-Akzeleransreizung bei Vagusfröschen als auch in den Antagonismen. Das Calcium hat sich, da es den Chloralhydratstillstand aufzuheben vermag, als wirksamer erwiesen, als die Digitalisstoffe.

8. Pilokarpin hebt bloß den Muskarinstillstand vorübergehend, eventuell seinen eigenen, nicht aber den Chloralhydratstillstand beim Vagusfrosch und den Azetylcholinstillstand auf. Es verwandelt Vagus- in Sympathikusfrösche. Die Medullareizung wird wirkungslos. Es lähmt den Vagus schon in kleinen, nur bradykardisch wirkenden Gaben wirklich, nicht nur scheinbar, wie Muskarin. Die Vaguslähmung muß anderer Natur sein, als bei Atropin und Kampfer, welche den Azetylcholin- und den Chloralhydratstillstand beim Vagusfrosch aufheben, was das Pilokarpin nicht tut. Es macht selbst Dauerstillstand. Der Stillstand muß, da er mit Vaguslähmung einhergeht, seinen Angriffspunkt peripher von der gelähmten Stelle haben, aber zentral von den Endigungen des Akzelerans, dessen Reizung den Stillstand aufhebt. Da die Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Pilokarpin nur vorübergehend ist und außerdem der Azetylcholin- und der Chloralhydratstillstand beim Vagusfrosch nicht aufgehoben werden, kann die Vaguslähmung nicht maßgebend sein für das Wiederschlagen im Muskarinstillstand. Sie sitzt also zentraler als die Endigungen, muß aber peripherer liegen als die Synapse, die durch Nikotin gelähmt wird, weil auch die bei Nikotin wirksame Sinusreizung durch Pilokarpin unwirksam wird. Das Wiederschlagen könnte durch eine muskuläre Reizwirkung analog der des Calciums und des Physostigmins bewirkt werden. Diese muskuläre Wirkung versagt aber im eigenen Stillstand und im Chloralhydratstillstand, müßte also noch schwächer sein als die des Calciums. Die Unterlegenheit gegenüber dem Calcium kann dadurch begründet sein, daß dem Pilokarpin die

Erregbarkeitssteigerung des Sympathikus nicht zugesprochen wird, was, wie gesagt, deshalb nicht notwendig ist, weil das Sympathikusphänomen hier durch die einwandfrei nachgewiesene vaguslähmende Wirkung des Pilokarpins erklärt werden kann. Wenn das Pilokarpin keine Wirkung auf den Akzelerans hat, kann es nur jene Stillstände aufheben, welche durch Stoffe herbeigeführt werden, die selbst den Akzelerans übererregbar machen. Es wird dann durch die Wirkung dieser Stoffe gleichsam zu einem Stoff von der Wirkung des Calciums kompletiert; deshalb wirkt es nicht auf den Chloralhydratstillstand. Auf den Azetylcholinstillstand wirkt es wie Calcium und Physostigmin deshalb nicht, weil das Azetylcholin, wie wir annehmen (s. oben), peripherer hemmt, als die beiden und das Pilokarpin muskulär erregen.

9. Kokain ist im Muskarin- und Chloralhydratstillstand wirkungslos. Die Wirkung auf den Pilokarpin- und Azetylcholinstillstand ist nicht untersucht. Es kann zwar aus Vagus- Sympathikusfrösche, also den Sympathikus übererregbar, machen — wie sich dabei die Medullareizung verhält, ist noch zu prüfen — aber nach weiteren Injektionen macht bei Vagusfröschen die Vagusstammreizung wieder Stillstand. Die Übererregbarkeit des Akzelerans verschwindet mindestens bei weiterer Vergiftung und genügt zum Unterschied von der durch Thyreoideaextrakt herbeigeführten nicht zur Aufhebung des Muskarinstillstandes. Am normalen Herzen hat es zwar in den Dosen, in denen es den Sympathikus schon übererregbar macht, noch keine sichtbare Wirkung. Größere Dosen aber machen, wie bekannt, Verlangsamung und schließlich diastolischen Herzstillstand. Seine Unwirksamkeit als Analeptikum dürfte daher ihre Ursache in der Schwierigkeit haben, die zur isolierten Sensibilisierung des Akzelerans gerade ausreichende Dosis nicht zu überschreiten.

c) Der Wirkungsmechanismus der Herzlähmer.

Maßgebend für die Beurteilung der Angriffsorte ihrer Wirkung sind einmal die Unterschiede, welche hinsichtlich des Sympathikusphänomens bestehen und andererseits die Unterschiede, welche gegenüber den antagonistischen Substanzen gefunden wurden. Die durch die untersuchten Stoffe bewirkten Herzstillstände können nicht alle die gleiche Ursache haben.

In der Gruppe der Substanzen, welche durch Vago-Akzeleransreizung aufhebbare Stillstände hervorrufen, lassen sich auf Grund der Antagonismen drei Gruppen unterscheiden:

1. Muskarin und Pilokarpin bewirken Stillstände, welche bis auf das auch im Chloralhydratstillstand versagende Kokain durch alle unter-

suchten Antagonisten aufgehoben werden können, teils dauernd, teils vorübergehend. Als Antagonisten waren wirksam: Atropin, Kampfer, Adrenalin, Coffein, Calcium, Thyreoidea, Digitalis, Physostigmin und Pilokarpin. Muskarin erregt den Vagus und macht den Akzelerans übererregbar. Pilokarpin lähmt den Vagus an einem Zwischenstück und erregt seine Enden, läßt den Akzelerans wahrscheinlich unbeeinflußt; es hat außerdem eine muskuläre Wirkung, welche den Muskel für die Ursprungsreize empfindlicher macht. Muskarin und Pilokarpin bewirken also Stillstände durch Erregung der Vagusendigungen.

2. Azetylcholin bewirkt einen Herzstillstand, der zum Unterschied von dem durch Muskarin und Pilokarpin ausgelösten nicht durch Calcium, Thyreoidea, Pilokarpin, Physostigmin und Digitalis aufgehoben werden kann. Dagegen waren wirksam: Atropin, Kampfer, Adrenalin und Coffein. Azetylcholin erregt den Vagus und macht den Akzelerans nur geringfügig übererregbarer als den Vagus. Es bewirkt Herzstillstand durch Erregung der Vagusendigungen. Der Unterschied in der antagonistischen Beeinflußbarkeit des Muskarin-, Pilokarpinstillstandes einerseits und des Azetylcholinstillstandes andererseits, bei welchem letzteren, um das noch einmal zu wiederholen, die bei ersterem wirksamen: Calcium, Pilokarpin, Thyreoidea, Digitalis und Physostigmin versagten, macht es notwendig anzunehmen, daß der Angriffspunkt des Azetylcholins von dem des Muskarins und Pilokarpins verschieden ist. Da alle drei durch Vaguserregung Herzstillstand hervorrufen, kann man die Verschiedenheit der Angriffspunkte durch die Annahme erklären, daß von den verschiedenen Vagusfasern nur die einen von Muskarin und Pilokarpin erregt werden, während Azetylcholin die Enden aller Fasern ergreift. Da sich der Azetylcholinstillstand gegen Calcium, Pilokarpin, Physostigmin und Digitalis refraktär erwiesen hat, liegt es nahe, weiter anzunehmen, daß die vom Azetylcholin betroffenen Vagusenden peripherer von jenem Mechanismus hemmend angreifen, welcher durch diese Stoffe erregt wird.

3. Die durch Chloralhydrat bewirkten Herzstillstände sind offensichtlich nicht immer gleichen Ursprungs. Vagus- und Sympathikusfrösche haben sich verschieden verhalten. Alle Chloralhydratstillstände, soweit sie überhaupt pharmakologisch beeinflußbar sind, lassen sich aufheben durch: Adrenalin, Coffein, Calcium und Physostigmin. Pilokarpin, Thyreoidea und Digitalisstoffe versagten. Bei Vagusfröschen und nur bei diesen ist auch Atropin und Kampfer wirksam. Chloralhydrat macht den Vagus und den Akzelerans, den letzteren nur um einen geringen Betrag mehr als ersteren, übererregbar. Aus

diesem Verhalten ergibt sich zunächst, daß bei Vagusfröschen, also solchen, deren Vagus übererregbar ist, der Chloralhydratstillstand anderer Natur ist, zumindestens im Beginn, als bei Sympathikusfröschen. Der Antagonismus von Atropin und Kampfer weist darauf hin, daß bei diesen Froschtypen Chloralhydrat zunächst durch Vaguserregung Herzstillstand herbeiführt. Beim Sympathikusfrosch ist ein solches Stadium nicht zu beobachten, bei diesem ist der Stillstand offenbar immer schon durch Erregbarkeitsminderung oder Lähmung der Reizbildung bedingt. Wir glauben, daß die Vaguserregung auch beim Sympathikusfrosch vorhanden ist, aber wegen des übererregbaren Sympathikus nicht zum Stillstand des Herzens führen kann und der Stillstand erst durch direkte Minderung der Reizbildung zustande kommt. Es soll noch geprüft werden, ob in der Tat die Chloralhydratbradykardie beim Sympathikusfrosch sich durch Atropin beseitigen läßt und ob, was nicht unwahrscheinlich wäre, beim Sympathikusfrosch zur Herbeiführung des Herzstillstandes größere Dosen durchschnittlich notwendig wären als bei Vagusfröschen. Die auch in den Versuchen Böhmes zutage tretende Unsicherheit, den Chloralhydratstillstand durch Kampfer aufzuheben, gilt nach unseren Versuchen nur, wenn man die beiden Froschtypen nicht auseinanderhält.

Wir können daher zwei verschieden begründete Chloralhydratstillstände annehmen, die als zwei Stadien der Chloralhydratvergiftung des Herzens aufgefaßt werden müssen: 1. Stillstand durch Erregung der Vagusendigungen, nur deutlich bei übererregbarem Vagus, und 2. Stillstand durch Lähmung der Reizbildung, welchem sich ein drittes, wahrscheinlich ebenfalls pharmakologisch, aber nicht mehr durch elektrische Vago-Akzeleransreizung beeinflußbares Stadium, die Lähmung der Muskulatur anschließen dürfte. In diesem Stadium sollte nach unserer Meinung nur mehr Coffein und Adrenalin wirksam sein, und Physostigmin und Calcium versagen; ob sich ein solches Stadium noch abgrenzen läßt, wird durch weitere Untersuchungen versucht werden festzustellen.

In der Gruppe der Substanzen, welche durch Vago-Akzeleransreizung nicht aufhebbare Stillstände herbeiführen, lassen sich nach den antagonistisch wirkenden Stoffen ebenfalls drei Untergruppen unterscheiden:

1. Ergotamin bewirkt einen Stillstand, der durch Atropin, Kampfer, Adrenalin und Coffein aufgehoben werden kann. Calcium, Digitalis, Thyreoideaextrakt, Pilokarpin und Physostigmin sind noch zu prüfen; nach unserer Auffassung (siehe unten) ist aber nicht anzunehmen, daß diese Stoffe wirksame Antagonisten sein werden.

Ergotamin setzt die Erregbarkeit des Akzelerans herab, ohne bei Sympathikusfröschen den Erfolg der Vagusstammreizung regelmäßig in Vaguseffekt zu verwandeln. Der Antagonismus von Atropin und Kampfer deutet aber darauf hin, daß wenigstens im Stillstand der Vagus erregt ist und daß diese Vaguserregung die Ursache des Herzstillstandes ist. Aber dieser vagal bedingte Stillstand ist, anders als der nach Muskarin usw., durch Vago-Akzeleransreizung nicht aufhebbar, weil der Akzelerans minder erregbar geworden, im Stillstand vielleicht sogar gelähmt ist. Die Adrenalinwirkung bleibt aufzuklären.

2. Hypophysenextrakt bewirkt einen Herzstillstand, der bloß durch Adrenalin und Coffein, durch Atropin unsicher aufgehoben wird. Kampfer, Calcium, Thyreoideaextrakt, Digitalis, Physostigmin, Pilokarpin sind noch zu prüfen. Der Hypophysenextrakt macht den Vagus übererregbar und läßt den Sympathikus mehr minder intakt. Bei Sympathikusfröschen hat nach Hypophysenextrakt die Vagusstammreizung zwar Vaguserfolg, aber die Akzeleration folgt nach. Die Unsicherheit der Atropinwirkung widerspricht der Annahme, daß der Stillstand durch Vaguserregung zustande kommt. Die Übererregbarkeit des Vagus kann sehr wohl durch eine direkte Erregbarkeitsminderung bzw. Lähmung der Reizbildung zustande kommen. Wir fassen den allerdings erst durch große Dosen von Hypophysenextrakt herbeigeführten Herzstillstand daher als durch Lähmung der Reizbildung bedingt auf, was aber nicht ausschließt, daß in einem vorhergehenden Stadium der Vagus für sich allein übererregbar ist.

3. Kaliumchlorid. Das gleiche Verhalten, nur noch mehr ausgesprochen, finden wir bei dem durch Kaliumchlorid veranlaßten Herzstillstand, in dem Atropin, Pilokarpin und Physostigmin ferner Calcium versagen und nur Adrenalin und Coffein wirksam sind. Kampfer, Thyreoidea und Digitalis sollen noch geprüft werden. Der Erfolg der Vagus-Akzeleransreizung ergibt bei Vagusfröschen eine Übererregbarkeit des Vagus und wird bei Sympathikusfröschen in der gleichen Weise durch Kaliumchlorid beeinflußt wie durch Hypophysenextrakt: die Vagusstammreizung ergibt Herzstillstand, dem aber nach Aufhören des Reizes Akzeleration folgt. Wir schließen auch hier wieder auf ein Intaktbleiben des Akzelerans und nehmen als Ursache des Herzstillstandes Lähmung der Reizbildung an, welche sich der zuerst eintretenden Übererregbarkeit des Vagus anschließt.

Hier äußert sich die Überwertigkeit des an allen wichtigen Substraten adäquaten Reizes des Adrenalins, gegenüber der direkten Wirkung auf die Reizbildung und Muskulatur des Coffeins, welche

zudem mit einer Hemmung des den adäquaten Reiz vermittelnden Akzelerans verbunden ist, was letzteres allerdings nur im Falle des Bestehens eines normalen Akzeleranstonus von größerer Bedeutung wäre.

V. Theorie der toxischen Herzstillstände auf Grund ihrer Beeinflußbarkeit und der Elementarwirkung ihrer Antagonisten[1]).

1. Muskarin greift an Stelle 3 des Schemas erregend an, es erregt in zum Stillstand ausreichenden Dosen ausschließlich die Endigungen der Retardoren, also nur die Endigungen der Vagusfasern, die zur Reizbildung ziehen. Die Endigungen der Diminuatoren sind nach unserer Annahme nicht erregt. Diese Annahme widerspricht der Tatsache, daß durch kleine, noch nicht Stillstand herbeiführende Muskaringaben nicht nur Verlangsamung des Herzschlages eintritt, sondern auch die Inotropie negativ beeinflußt wird. Doch muß das nicht zwingend eine Erregung inotroper Fasern bedeuten, da sehr wohl »das Alles oder Nichts« Gesetz, welches nach Rhode in der Chloralhydratvergiftung keine Geltung hat, auch in der Muskarinvergiftung aufgehoben sein kann, so daß die nicht nur der Zahl, sondern auch der Intensität nach gehemmten Ursprungsreize nicht nur seltenere, sondern auch schwächere Kontraktionen hervorrufen. Das Muskarin macht weiter gleichzeitig die Endigungen der Akzeleratoren und Augmentatoren übererregbar. Die Vaguserregung geht nicht soweit, daß die normalen Ursprungsreize völlig gelähmt würden. Sie sind nur bis unter die Schwelle der Bathmotropie gehemmt. Die gemeinsame Vagus-Akzeleransreizung trifft den übererregbar gewordenen Sympathikus, ebenso wie den bereits maximal erregten Vagus. Vermöge des periphereren Angriffspunktes des Akzelerans (4) werden infolge der Reizung die Ursprungsreize über die bathmotrope Schwelle hinaus gehoben, und am Muskel werden die übererregbar gemachten Augmentatoren (8) über die von Muskarin in diesem Stadium nicht erregten Diminuatoren bei der Reizung das Übergewicht haben und die Wiederbelebung vervollständigen. Atropin und Kampfer heben den Stillstand auf, da sie dort lähmen, wo Muskarin den Vagus erregt, darüber hinaus aber die Enden der Diminuatoren in der Muskulatur unerregbar machen (7). Dem Kampfer selbst kommt in größeren Dosen sicherlich noch eine gegenwärtig nicht näher zu lokalisierende schädigende Wirkung auf das Erfolgsorgan der extrakardialen Herznerven zu, welche sich vielleicht teilweise schon bei der Anwendung kurativer Dosen äußert und es mit sich bringt, daß der Kampfer in

1) Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf das Schema S. 49.

manchen Fällen weniger stark wirksam zu sein scheint, als das Atropin, in anderen allerdings wieder umgekehrt. Das Adrenalin wirkt als an den Endigungen aller Akzeleransfasern erregend angreifend, wie die Reizung des Nervenstammes (Sympathikusphänomen), ja seine Wirkung müßte noch stärker sein, da die bei der Stammreizung gleichzeitig erfolgende Reizung von Vagusfasern, die keineswegs gelähmt sind, wegfällt. Doch trifft das infolge der vagalen Wirkungskomponente des Adrenalins nicht zu, ja das Adrenalin erweist sich ebenso, wie die Sympathikusreizung, den echten Vaguslähmern unterlegen. Das Coffein hebt den Stillstand durch die Erregung der Reizbildung auf. Das Calcium steigert die Bathmotropie und macht die Akzeleratoren- und Augmentatorenendigungen übererregbar; der normale Akzeleranstonus wird stärker zum Ausdruck kommen und dadurch die Reizbildung und die Inotropie gefördert werden, und das um so mehr, als bereits das Muskarin seine erregbarkeitssteigernde Wirkung auf den Akzelerans entfaltet hat. Es wird also entgegen der Vaguserregung die Reizbildung gefördert, und da außerdem die Bathmotropie gesteigert ist, so wird das Calcium den Muskarinstillstand zeitweilig aufheben können. Thyreoideaextrakt hat lediglich einen erregbarkeitssteigernden Einfluß auf die Akzeleransendigungen, welche zusammen mit der schon bestehenden, durch Muskarin hervorgerufenen, zur Erklärung ausreichen müssen, daß Thyreoideaextrakt im Muskarinstillstand vorübergehend Herzschläge normaler Sukzession auszulösen vermag. Doch liegen gerade über die Wirkung der Schilddrüsenextrakte nur wenige Erfahrungen vor. Die Digitalisstoffe sensibilieren das Erfolgsorgan für die chronotrope Vagus- und Akzeleranswirkung; es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch die übrigen Qualitäten des Herzschlages durch sie für die entsprechende Beeinflussung durch Vagus und Sympathikus übererregbar werden. Sie treffen im Muskarinstillstand zwar einen maximal erregten Vagus, aber gleichzeitig einen übererregbaren Sympathikus. Die Vaguserregung wird, wie gesagt, nur an der Reizbildungsstätte angenommen. Die Steigerung der Sympathikuserregbarkeit gilt dagegen den Akzeleratoren und Augmentatoren. Die Digitalisstoffe werden daher nur ihre sympathische Wirkung zeigen können, welche die auf die Reizbildungsstätte beschränkte vagale Muskarinerregung überwindet. Das Physostigmin, welches die Erregbarkeit des Vagus und des Akzelerans, des letzteren aber bei weitem stärker, steigert, dem aber außerdem eine positiv bathmotrope Wirkung von uns zugeschrieben wird, wirkt einerseits sympathisch fördernd und andererseits positiv bathmotrop, so daß nicht nur intensivere Ursprungsreize gebildet werden, sondern

auch der Muskel für sie erregbarer wird. Durch beides ist es imstande, den Muskarinstillstand aufzuheben. Das Pilokarpin schließlich wirkt lediglich durch seine positiv bathmotrope Wirkung. Seine vaguslähmende Wirkung am Zwischenstück wird für die Aufhebung des Muskarinstillstandes nicht heranzuziehen sein. Wir schreiben ihm auch keine fördernde Wirkung auf die Erregbarkeit des Sympathikus zu, namentlich deshalb, weil es beim Chloralhydratstillstand im Gegensatz zu Calcium und Physostigmin versagt. Hier muß also die gesteigerte Bathmotropie zusammen mit der Erregbarkeitssteigerung des Sympathikus durch das Muskarin selbst zur Wiederbelebung der Herztätigkeit ausreichen.

Wir sehen also im Muskarinstillstand wirksam: 1. Vaguslähmung (Atropin und Kampfer), 2. reine Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans (Thyreoideaextrakt), 3. Erregung der Reizbildung (Coffein), 4. Steigerung der Bathmotropie im Zusammenhang mit Übererregbarkeit des Sympathikus (Calcium und Physostigmin einerseits, und Pilokarpin andererseits), 5. Erregung des Sympathikus (Sympathikusphänomen, Adrenalin). Mit Rücksicht auf das Verhalten der Thyreoideaextrakte wäre zu folgern, wofür in der Literatur bereits Anhaltspunkte vorliegen, daß das Herz von Sympathikusfröschen sich dem Muskarin gegenüber mehr oder minder refraktär verhalten wird. Daß meine Erfahrungen zur Beurteilung dieser Frage wegen der eingehaltenen Methode nicht brauchbar sind, ist oben erwähnt. Die leichte Beeinflußbarkeit des Muskarinstillstandes ist eine Grundlage für die Annahme, daß die Wirkung des Muskarins nicht intensiv sein kann, was wir damit zum Ausdruck bringen, daß wir eben die dadurch hervorgerufene Vaguserregung auf die Enden der Retardoren beschränken, welche Wirkung außerdem noch durch die erschlossene, recht erhebliche Steigerung der Erregbarkeit des Sympathikus gemindert wird.

2. Das Pilokarpin erregt die Hemmungsfasern an der Stelle 3, lähmt sie an dem hypothetischen Zwischenstück 2 und steigert die Bathmotropie (6). Schon aus dem letzten Grund müssen wir annehmen, wenn wir konsequent der Erklärung der Muskarinantagonismen vorgehen wollen, daß das Pilokarpin keine Erregbarkeitssteigerung des Sympathikus bewirkt. Denn hätte es diese Wirkung, so könnte es entsprechend dem Erklärungsmodus beim Muskarin keinen Herzstillstand herbeiführen. Wir sehen in der Tat, daß bei übererregbarem Sympathikus Pilokarpin keinen Herzstillstand herbeiführt, wenigstens das von uns allein verwendete Präparat von Gehe. Damit ist dann auch ohne weiteres verständlich, daß Calcium und Thyreoideaextrakt den Pilokarpinstillstand aufheben, verwandeln sie doch Vagus- in

Spmpathikusfrösche. Anders liegen die Verhältnisse bei der Aufhebung des Pilokarpinstillstandes durch Digitalisstoffe. Hierbei scheint wieder eine Kombinationswirkung vorzuliegen. Pilokarpin erregt den Vagus nach unserer Annahme sowie das Muskarin an Stelle 3. Die Diminuatorenendigungen (7) bleiben von ihm unbeeinflußt, sind aber durch die Lähmung an Stelle 2 vom Zentrum ausgeschaltet. Es erlangen also die Augmentatoren (8) ein Übergewicht. Außerdem bewirkt Pilokarpin eine Empfindlichkeitssteigerung für die allerdings durch die Erregung der Stelle 3 stark gehemmten Ursprungsreize. Digitalis wird also am indirekten Erfolgsorgan (dem Muskel) ein Überwiegen des Sympathikus vorfinden, am direkten (an der Stelle der Reizbildung) dagegen nicht. Es werden daher die durch Pilokarpin geschwächten Ursprungsreize gleichzeitig durch die bathmotrope Wirkung an die Grenze der Schwelle gebracht, wo dann die infolge der Vaguslähmung rein hervortretende sympathische Komponente der Digitalisstoffe das übrige tun muß, um Wiederschlagen zu bewirken. Der Wirkungsmechanismus von Atropin, Kampfer, Adrenalin und Coffein ist der gleiche, wie der bei dem durch Muskarin hervorgerufenen Herzstillstand. Das zweite uns zur Verfügung gestandene Pilokarpinpräparat (La Roche) hat sich wesentlich anders verhalten. Es hat an beiden Froschtypen dauernden Herzstillstand hervorgerufen, sich also zunächst wie Muskarin verhalten. Aber dieser Stillstand ließ sich durch weitere Injektionen aufheben, jedoch nur vorübergehend. Eine Beimengung von Jaborin erscheint daher ausgeschlossen. Dieses differente, an die ursprüngliche Mitteilung über das Pilokarpin von Harnack und Meyer erinnernde Verhalten wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein müssen. Bisher liegen uns antagonistische Versuche über die Beeinflussung dieses, durch das Hoffmann-La Roche Präparat herbeigeführten Stillstandes nicht vor, und wir wissen auch noch nicht, ob dieses Präparat den durch das andere Präparat hervorgerufenen Herzstillstand aufzuheben imstande ist. Es ist aber bemerkenswert, daß hinsichtlich der aufhebenden Wirkung des Pilokarpins auf den Muskarinstillstand sich beide Präparate gleich verhalten haben, und ihnen infolgedessen die gleiche Steigerung der Bathmotropie zukommen muß, welcher wir die Aufhebung des Muskarinstillstandes zuschreiben. Diese Auffassung findet auch darin eine Stütze, daß die im Muskarinstillstend durch Pilokarpin ausgelösten Herzschläge nach mehr oder weniger kurzer Zeit wieder einem Stillstand Platz machen. Die isolierte Vagusreizung ist in dem durch beide Präparate hervorgerufenen bradykardischem Stadium wirkungslos, sie lähmen also beide den Vagus am Zwischenstück und erregen

ihn an den Enden. Beide Präparate sind imstande, den Muskarinstillstand aufzuheben, haben also die positiv bathmotrope Wirkung. Warum das La Roche-Präparat auch beim Sympathikusfrosch wirksam ist und seinen eigenen Stillstand vorübergehend aufzuheben vermag, müssen besondere Versuche aufklären. Im Pilokarpinstillstand ist also wirksam: 1. Vaguslähmung (Atropin, Kampfer), 2. Erregung der Reizbildung (Coffein), 3. Steigerung der Erregbarkeit des Akzelerans (Thyreoidea), 4. Steigerung der Bathmotropie (Calcium und Pilokarpin selbst), wenigstens für das La Roche-Präparat, 5. Erregung des Sympathikus (Sympathikusphänomen, Adrenalin).

3. Azetylcholin erregt die Vagusendigungen an Stelle 3 und 7 und macht andererseits den Akzelerans übererregbar. Diese Übererregbarkeit ist gering, vielleicht deshalb, weil sie nur am Sinus angreift und die Augmentatoren nicht betrifft. Atropin und Kampfer lähmen die Stelle 3 und 7 und heben daher den Stillstand auf. Für die Wirkung des Coffeins kommt auch hier zunächst die Erregung der Reizbildung, dann aber seine positiv inotrope Wirkung, welche der negativen des Azetylcholins entgegen wirkt, in Betracht. Der Angriffsort seiner positiv inotropen Wirkung muß an Stelle 9 verlegt werden. Adrenalin wirkt wie die Stammreizung. Calcium, Thyreoideaextrakt, Digitalis, Physostigmin und Pilokarpin versagen. Die isolierte Erregbarkeitssteigerung des Sympathikus ist hier zum Unterschiede von Muskarin deshalb nicht wirksam, weil zur Hemmung der Reizbildung (3) die Hemmung der in der Muskulatur (7) ankommenden Reize hinzukommt; die Steigerung der Bathmotropie kann hier auch nicht wirken, da die Reize durch sie zwar über die Schwelle gehoben werden, aber auf eine direkt gehemmte Muskulatur treffen. Hier ist nur Vaguslähmung durch Atropin und Kampfer, die wir daher an Stelle 3 und 7 verlegen müssen, und die starke Erregung der Reizbildung durch Coffein und die Erregung des Akzelerans (Sympathikusphänomen und Adrenalin) imstande, wieder eine Herzaktion auszulösen.

4. Das Chloralhydrat erregt im Anfang den Vagus nur an Stelle 3 und macht die Akzeleransenden übererregbar, jedoch nur schwach, vielleicht deshalb, weil es nur die Akzeleratoren trifft und schon in diesem Stadium die Reizbildung direkt geschädigt ist. Daher wurde auch manchmal das Sympathikusphänomen vermißt, während antagonistische Substanzen noch wirksam waren. In einem zweiten Stadium lähmt es die Reizbildung (5) und hat daneben vielleicht eine negativ bathmotrope Wirkung. Schließlich lähmt es die Muskulatur selbst. Diese Stadien lassen sich nicht immer scharf auseinander

halten und dürften einander übergreifen. Das Stadium der Vaguserregung ist nur am Vagusfrosch mit Sicherheit zu demonstrieren. Bei ihm wird der Chloralhydratstillstand durch Kampfer und Atropin aufgehoben. Sonst wirken im Chloralhydratstillstand bloß die Akzeleranserregung und die direkte Erregung der Reizerzeugung: Adrenalin und Coffein und die die Bathmotropie steigernden Stoffe, mit Ausnahme des Pilokarpins, nämlich Calcium und Physostigmin. Weil das Pilokarpin hier versagt, nehmen wir, wie gesagt, für diesen Stoff an, daß ihm die dem Calcium und Physostigmin außer der Steigerung der Bathmotropie noch zukommende Erregbarkeitssteigerung des Akzelerans fehlt. Das läßt sich aber der Vaguslähmung wegen nicht direkt nachweisen, welche hier das Sympathikusphänomen bedingt. Reine Steigerung der Bathmotropie genügt also nicht, den Chloralhydratstillstand aufzuheben, bei dem offenbar durch direkte Hemmung der Reizerzeugung die Ursprungsreize weit mehr abgeschwächt werden als durch die Erregung der Vagusendigungen an der Stelle der Ursprungsreize (3). Die so abgeschwächten Reize bedürfen nicht nur einer Erniedrigung der bathmotropen Schwelle, sondern auch einer Verstärkung durch die Erregbarkeitssteigerung des Sympathikus an Stelle 8, um wirksam zu werden. Wie schon oben angeführt, ist noch festzustellen, ob ein Stadium des Stillstandes faßbar ist, bei dem auch diese Wirkungen (Ca. u. Physo.) keinen Herzschlag auszulösen vermögen, sondern nur mehr die Erregung des Akzelerans und die direkte der Reizerzeugung und Inotropie durch Adrenalin und Coffein, was wahrscheinlich ist.

5. Ergotamin bedingt Stillstand durch Vaguserregung, der sich wohl bald eine Lähmung der Reizbildung anschließt. Von vornherein ist der Sympathikus in seiner Erregbarkeit gemindert. Das erklärt das Ausbleiben des Sympathikusphänomens, die Wirksamkeit von Coffein und Adrenalin und die bisweilen vorübergehende Wirksamkeit des Atropins und des Kampfers.

6. Hypophysenextrakt läßt den Akzelerans unbeeinflußt, dagegen kommt zu Beginn der Wirkung eine Übererregbarkeit und vielleicht Erregung des Vagus zustande. Der Stillstand ist aber erst durch völlige Lähmung der Reizbildung bedingt. Jedenfalls genügt schon das Unbeeinflußtbleiben des Akzelerans, beziehungsweise das Fehlen seiner Übererregbarkeit, um das Ausbleiben des Sympathikusphänomens zu erklären. Coffein ist nach dem Ausfall der Statistik deutlich weniger wirksam als das Adrenalin.

7. Der Kaliumstillstand ist bedingt durch Lähmung der Reizbildung; der Vagus ist übererregbar, der Akzelerans unbeeinflußt.

Damit ist das Fehlen des Sympathikusphänomens ausreichend erklärt. Die Wirkung des Calciums bleibt zum Unterschied von der Ca-Wirksamkeit im Cloralhydratstillstand deshalb aus, weil der Stillstand offenbar nicht nur durch Lähmung der Reizbildung, sondern auch schon durch Lähmung der Muskulatur bedingt ist. Coffein und Adrenalin waren wirksam, das erstere wie im Hypophysenextraktstillstand deutlich schwächer als das letztere.

In den letzten beiden Fällen ist wohl das Coffein deshalb weniger wirksam, weil es nicht nur den Sympathikus nicht erregt, sondern ihn sogar hemmt.

Hinsichtlich der drei letzten Gifte sei noch einmal hervorgehoben, daß eine Reihe antagonistischer Stoffe noch zu prüfen ist.

VI. Praktisch und theoretisch wichtigere Ergebnisse.

Mit Rücksicht auf die besondere Wichtigkeit sei aus dem Gesagten Folgendes hervorgehoben:

1. Kampfer: Über die durch die Vaguslähmung bedingte Wirkung des Kampfers hinaus ließ sich auch in diesen Versuchen eine analeptische Wirkung des Kampfers auf das Herz nicht feststellen. Insbesondere zeigte er im Chloralhydratstillstand nur dann eine Wirkung, wenn auch Atropin wirkte. Es sei hier noch einmal betont, daß er nur an Vagusfröschen den Stillstand aufzuheben imstande ist und daß sich kein Anhaltspunkt für eine direkte Erregung der Reizbildung in den antagonistischen Versuchen hat finden lassen. Eine etwaige Erregbarkeitssteigerung des Sympathikus — eine Erregung ist ausgeschlossen, da er keine Akzeleration macht — die infolge der Vaguslähmung einerseits, und der Schwierigkeit der isolierten Reizung andererseits, nicht ausgeschlossen werden kann, ist im Hinblick auf die sonstigen Wirkungen des Kampfers in der Peripherie unwahrscheinlich[1]). Für eine analeptische Wirkung des Kampfers bleibt daher als Angriffsort am Herzen bloß neben der Reizleitung eine Wirkung auf die Bathmotropie und Inotropie übrig, soweit diese nicht durch die Vaguslähmung bereits im positiven Sinne beeinflußt wurden. Aber auch diese Wirkungen sind in Anbetracht der schon bei vaguslähmenden Dosen sich bemerkbar machenden lähmenden Wirkung auf die Inotropie kaum anzunehmen. Es hat sich also in diesen antagonistischen Versuchen keine Grundlage da-

1) Anmerkung bei der Korrektur: Mittlerweile habe ich mich davon überzeugt, daß er auch am atropinisierten Herzen keine Erregbarkeitssteigerung, aber auch keine Lähmung des Sympathikus hervorruft.

für ergeben, daß dem Kampfer eine direkte, herzanaleptische Wirkung zuzuschreiben wäre (vgl. Junkmann).

2. Das Coffein hat sich auch in dieser Versuchsreihe als nie versagendes, in der Extensität seiner Wirkung dem Adrenalin völlig gleiches Mittel erwiesen, die gehemmte Herztätigkeit wieder in Gang zu setzen. Seine in einzelnen Fällen beobachtete geringere Wirkungsintensität gegenüber dem Adrenalin ist der Wirkung des Coffeins auf den Sympathikus zuzuschreiben, welcher anders als durch Adrenalin nicht nur nicht erregt, sondern in seiner Erregbarkeit gemindert wird, und offenbar ist die indirekte, aber adäquate Erregung auf dem Wege der Akzeleransendigungen wirkungsvoller als die direkte, unphysiologische Erregung der Reizbildung und Muskulatur.

3. Digitalisstoffe: Ihre Wirkung, die Erfolgsstellen der extrakardialen Herznerven für die durch beide zufließenden Reize empfindlicher zu machen, betrifft sowohl die Reizbildung als die Muskulatur, sehr wahrscheinlich auch die Reizleitung und das Substrat der Bathmotropie. Im einzelnen Fall wird daher die Digitaliswirkung durch das jeweilige Erregbarkeitsverhältnis der beiden Nerven modifiziert werden. Beim Menschen und Säugetier, bei dem die Digitalisstoffe eine zentrale Erregung bzw. Erregbarkeitssteigerung des Vagus verursachen, äußert sich denn auch ihre Wirkung zunächst in einer Verlangsamung des Herzschlages. Die Digitaliswirkung im Herzen verstärkt den Erfolg der zentralen Vaguserregung. Interessant ist von diesem Gesichtspunkt aus die Kombinationswirkung mit Calcium. Diese Kombinationswirkung äußert sich insbesondere beim Menschen in einer noch stärkeren Ausprägung der Bradykardie. Dafür, daß das Calcium den Vagus sensibilisieren würde, haben unsere Versuche keinen Anhaltspunkt gegeben, sondern im Gegenteil solche für ein Übererregbarwerden des Akzelerans durch Calcium. Beim Froschherzen äußert sich die Digitalis-Calciumkombination insbesondere in einer verstärkten systolischen Wirkung, welche unter der Annahme erklärlich wird, daß die Digitalisstoffe einen Muskel treffen, dessen sympathische Elemente (Augmentatoren) durch Ca übererregbar geworden sind. Es ist daher auch die Frage naheliegend, ob der in einem Fall systolische, im anderen Fall diastolische Herzstillstand durch Digitalisstoffe nicht auch im Zusammenhang steht mit dem jeweiligen Gleichgewicht zwischen Vagus und Akzelerans. Darüber sollen ad hoc angestellte Versuche entscheiden.

4. Hypophyse und Thyreoidea: Den Sekreten dieser Drüsen wird vielfach eine antagonistische Wirkung zugeschrieben. Hinsichtlich der beiden extrakardialen Herznerven ist dieser Antagonismus

auch ausgeprägt. Dem Thyreoideaextrakt kommt eine erregbarkeitssteigernde Wirkung auf den Akzelerans zu. Für den Hypophysenextrakt läßt sich zwar eine Akzeleranslähmung nicht nachweisen, zweifellos ist aber eine Erregbarkeitssteigerung des Vagus feststellbar.

5. Bei vielen der untersuchten Stoffe sind Teilwirkungen festgestellt worden, welche die Herzaktion im entgegengesetzten Sinne beeinflussen: Coffein hemmt den Akzelerans und erregt die Reizbildung. Chloralhydrat lähmt die Reizbildung und macht neben der Erregbarkeitssteigerung, ja Erregung des Vagus den Akzelerans übererregbar. Pilokarpin lähmt den Vagus an einem Zwischenstück, erregt ihn an seinen Enden, fördert aber die Bathmotropie. Physostigmin macht neben Förderung der Bathmotropie den Vagus und Akzelerans, den letzteren bedeutend stärker übererregbar. Das Kokain macht den Akzelerans übererregbar, lähmt aber rasch die Muskulatur, vielleicht auch die Reizbildung. Muskarin und Azetylcholin erregen den Vagus und machen den Akzelerans übererregbar und auch für das Adrenalin muß man annehmen, daß es neben der Akzeleranserregung den Vagus übererregbar macht.

6. Aus den mitgeteilten Erfahrungen ergibt sich wohl die Berechtigung der Annahme, daß grundsätzlich alle Punkte des gegebenen Schemas einer isolierten pharmakologischen Beeinflussung zugänglich sind, wenn auch diese Annahme noch nicht durchgehends experimentell als richtig erwiesen werden konnte. Jedenfalls können wir schon heute mit Sicherheit zwischen der Beeinflussung der Akzeleransendigungen und der direkten Beeinflussung der Reizbildung unterscheiden.

7. Fast durchgehend hat sich ferner gezeigt, daß die parasympathisch erregenden Gifte gleichzeitig eine erregbarkeitssteigernde Wirkung auf den Sympathikus ausüben. Umgekehrt bewirkt das Adrenalin, wiewohl Typus der sympathikuserregenden Gifte, eine Erregbarkeitssteigerung des Vagus. Unsere diesbezüglichen Erfahrungen stehen im Einklang mit denen von Kolm und Pick. Aber der Deutung, welche Amsler seinen analogen Erfahrungen gegeben hat, daß umgekehrt das Nikotin den Sympathikus lähme, können wir nach unseren Erfahrungen nicht zustimmen. Unsere Ergebnisse haben also die Lehre von einem in der Peripherie gelegenen, gegenseitigen Hemmungsmechanismus zwischen sympathischen und parasympathischen Nervenenden nicht stützen können, sondern sind eher geeignet, sie zu widerlegen.

Es bestehen Anhaltspunkte dafür, daß nicht nur am Herzen, sondern auch in der übrigen Peripherie mit einer Erregung der para-

sympathischen Nerven eine Erregbarkeitssteigerung der sympathischen Nervenendigungen einhergeht und umgekehrt. Die Aufhebung des durch Muskarin hervorgerufenen Bronchialmuskelkrampfes durch Vagusstammreizung am Halse ist bereits oben zu der Wirkung der Vagusstammreizung auf den Muskarinstillstand des Froschherzen in Analogie gesetzt worden. Aber es wäre auch möglich, daß diese Verhältnisse eine Bedeutung für die schweißtreibende Wirkung der parasympathischen Gifte haben, welche bisher als schwer zu erklärende Ausnahme von dem allgemeinen pharmakologischen Gesetz des vegetativen Nervensystems angesehen wurde.

Aus der gleichzeitigen Beeinflussung beider antagonistischer Nerven und aus dem Umstande, daß sie die verschiedenen Teile des Erfolgsorganes am Herzen in verschiedener Weise beeinflussen können, ergibt sich, daß Gift und Gegengift am Herzen nicht in allen Stücken antagonistisch wirken müssen, im Gegenteil erscheint die wiederbelebende Wirkung als Kombination der Wirkung des Gegengiftes mit einer erregenden Teilwirkung des Giftes und andererseits kann die wiederbelebende Wirkung des Gegengiftes dadurch gehemmt sein, daß eine seiner Teilwirkungen sich mit der Wirkung des Giftes kombiniert. Als Beispiel des ersten Falles sei an den Antagonismus Digitalis und Muskarin erinnert, als Beispiel des zweiten an den zwischen Adrenalin und Azetylcholin.

VII. Zusammenstellung der neuen Befunde.

In der vorstehenden Darstellung meiner Versuche mußte vielleicht in breiterer Form, als sonst in Originalmitteilungen üblich, auf zum Teil allerdings nicht mehr geläufige, Forschungsergebnisse anderer Autoren eingegangen werden, weil das studierte Sympathikusphänomen so ungemein beziehungsreich ist und die Versuchsergebnisse nur dann eine Klärung unserer Anschauungen bringen konnten, wenn sie mitten hinein gestellt wurden in die Fülle des bereits bekannten Tatsachenmaterials.

Dabei könnte vielfach nicht deutlich geworden sein, was das Neue ist, das wir zu den einzelnen Fragen haben beitragen können.

Es sei daher zum Schluß zusammengestellt, was von dem Mitgeteilten neue Befunde sind und in welchen Fragen sie eine Klärung herbeigeführt haben.

1. Eine Reihe toxischer Herzstillstände läßt sich durch Vago-Akzeleransreizung, während der Reizung, am Halse des Frosches aufheben; das Versagen dieser analeptischen Wirkung in einem anderen Teil toxischer Herzstillstände wird auf die gleichzeitige, hier wirk-

same Reizung des Vagus bezogen. Bei Ausschaltung des Vagus während der Reizung dürften auch diese Stillstände nicht widerstehen. Vorgänger dieser Befunde sind die Angaben Herings über die Erweckung von stillstehenden Säugetierherzen durch isolierte Akzeleransreizung und der Befund Löwits über das Wiederschlagen des durch Muskarin stillgestellten Herzens während einer Vagusreizung.

Einer isolierten Akzeleransreizung am nächsten steht die Adrenalinwirkung; doch ist sie ihr wegen einer in gewissen Fällen deutlich hervorgetretenen vagalen Teilwirkung unterlegen. Die durch die Akzeleransreizung geförderten Substrate der Herztätigkeitsqualitäten sprechen auf diese indirekte Förderung, als die physiologisch adäquate, besser an als auf die direkte Erregung (der Reizbildung und Muskulatur) durch das Coffein. Das omnipotente, vielleicht niemals versagende Mittel, die stillgestellte Herztätigkeit wieder in Gang zu setzen, wenn nur noch ein kleiner Rest Erregbarkeit überhaupt zurückgeblieben ist, ist die isolierte, elektrische Reizung des Akzelerans.

2. Während des durch elektrische Reizung der Medulla oblongata (isolierte Vagusreizung) bewirkten Herzstillstandes erzeugt eine additive Reizung des 2., durchschnittenen, Vagus-Akzeleransstammes am Halse Herzschläge normaler Sukzession. Die Übermacht des Akzelerans äußert sich in diesem neuen Befund besonders stark. Das Phänomen läßt die manchmal beobachtete »Vaguslähmung« durch Adrenalin als nur scheinbar, durch das Übergewicht des toxisch gereizten Akzelerans bedingt, erklären.

3. Es hat sich zeigen lassen, daß der sogenannte »Sympathikusfrosch« (Frösche, deren Vagus-Stammreizung Akzeleration hervorruft) einen gut erregbaren Vagus besitzt.

4. Die in der Literatur vielfach bearbeitete und zitierte Vaguslähmung im bradykardischen Stadium der Muskarinwirkung wurde als scheinbar aufgeklärt. Sie ist bedingt durch die Erregbarkeitssteigerung des Sympathikus durch Muskarin.

5. Dem Physostigmin kommt eine bisher völlig übersehene, erregbarkeitssteigernde Wirkung auf den Sympatsikus zu, welche, wenigstens am Herzen, die Steigerung der Erregbarkeit des Vagus weit übertrifft.

6. Ähnlich wie beim Säugetier ließ sich auch beim Frosch eine echte Lähmung des Vagus durch Pilokarpin zeigen. Diese Lähmung geht mit einer periphereren Dauererregung einher und betrifft eine Stelle, welche herzwärts von der Nikotinsynapse liegt.

7. Es konnte gezeigt werden, daß der durch Chloralhydrat bewirkte Herzstillstand in einem ersten Stadium bei jenen Fröschen,

deren Vagus übererregbar ist, durch Vaguserregung zustande kommt, bei jenen, welche einen übererregbaren Sympathikus haben, ist ein solches Stadium nicht abzugrenzen.

8. Allen untersuchten parasympathisch erregenden Giften (und außerdem dem Chloralhydrat) kommt eine erregbarkeitssteigernde Wirkung auf die Akzeleransenden zu.

9. Reine, am Herzen nur parasympathisch erregend wirkende Gifte sind vorläufig nicht gefunden; am nächsten kommt diesem Grenzfall das Azetylcholin.

10. Der Azetylcholinstillstand, der sich wesentlich von dem durch Muskarin unterscheidet, läßt sich durch Vaguslähmung, Erregung des Akzelerans und der Reizbildung aufheben.

11. Auf Grund der für das Froschherz bestätigten Angabe Fredericqs über die lähmende Wirkung des Coffeins auf die Akzeleransendigungen wird seine antagonistische Wirkung im Muskarin-, Pilokarpin- und Azetylcholinstillstand erkannt als reine, direkte Erregung der primären Reizbildung, welche mit der Lähmung oder Erregbarkeitsminderung des Sympathikus einhergeht. Dadurch gewinnt die Frage nach dem Wesen der übrigen Coffeinwirkungen neues Interesse.

12. Nicht nur beim Coffein, sondern auch bei anderen Stoffen ergibt sich die grundsätzliche Möglichkeit der Beeinflussung der einzelnen Herzqualitäten einmal von den Endigungen der extrakardialen Herznerven und das andere Mal durch direkten Angriff an den betreffenden Substraten. Es kann daher auch für die Pathologie mit einem isolierten Angriff an diesen Stellen gerechnet werden. Die hierdurch bedingte Fülle verschiedener Angriffspunkte, von denen aus in das koordinierte Zusammenwirken verändernd eingegriffen werden kann, wird noch dadurch vergrößert, daß Anhaltspunkte dafür vorhanden sind, daß die Endigungen jedes der extrakardialen Herznerven an den einzelnen Substraten der funktionellen Organisation der Herzaktion durch ein einzelnes Gift nicht immer alle betroffen sein müssen, zum mindesten können Retardorenendigungen ohne gleichzeitige Erregung der ebenfalls vagalen Diminuatorenendigungen erregt werden. Unter Übertragung dieser Befunde auf den Akzelerans und bei der Wahrscheinlichkeit, daß auch die Reizleitung und die Bathmotropie unter dem antagonistischen Einfluß entsprechender Vagus- und Akzeleransfasern steht, ergibt sich eine schier unüberblickbare Summe der verschiedensten Kombinationsmöglichkeiten, welche als Ursache für eine pharmakologische Herzwirkung in Betracht kommen können.

13. Es wird gezeigt, daß der Kampfer auch imstande ist, den Pilokarpin- und Azetylcholinstillstand aufzuheben und daß er im Falle des Azetylcholins sogar dem Adrenalin an Promptheit der Wirkung überlegen ist. Doch erweist sich auch diese »analeptische« Wirkung als ausschließlich durch Vaguslähmung bedingt. Eine direkte, oder auf dem Wege des Akzelerans erfolgende indirekte Erregung der Reizbildung und Muskulatur ist an dieser Wirkung nicht beteiligt.

Literatur.

C. Amsler, Arch. f. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 185, S. 86. — H. K. Anderson, Journ. of Physiol. 1905/1906, Bd. 33, S. 414. — B. v. Anrep, Arch. f. d. ges. Physiol. 1880, Bd. 21, S. 38. — D. Ascharumov, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1866, S. 255. — L. Asher, Zeitschr. f. Biol. 1906, Bd. 47, S. 87. — H. S. Barbour und S. Kleiner, Journ. of. Pharm. Bd. 7, S. 541. — Th. Beer, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1892, Suppl. S. 101. — J. Bernstein, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1863, Bd. 1, S. 817. — Ch. Bessmerthny, Zeitschr. f. Biol. 1906, Bd. 47, S. 401. — R. Boehm, Studien über Herzgifte, Würzburg 1871. — Derselbe, Arch. f. d. ges. Physiol. 1872, Bd. 5, S. 153. — A. Böhme, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1905, Bd. 52, S. 346. — K. Cori, Ebenda 1921, Bd. 91, S. 130. — A. R. Cushny, Ebenda 1893, Bd. 31, S. 432. — Derselbe, Pharmakology 1915, Bd. 6, S. 340. — H. H. Dale, Journ. of Physiol. Bd. 48; Proceed. of the Physiol. Soc. 1914, S. 3. — E. Dixon and G. Brodie. Journ. of Physiol. 1903, Bd. 29, S. 97. — K. Dresel, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1921, Bd. 22, S. 35. — K. Fleischhauer, Zeitschr. f. Biol. 1913, Bd. 59, S. 262 — H. Frédericq, Arch. internat. de Physiol. 1913, Bd. 13, S. 115. — F. Gaisböck, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1911, Bd. 66, S. 398. — W. H. Gaskell, Journ. of Physiol. Bd. 5; Proceed. of the Physiol. Soc. 1884, S. 13. — Derselbe, Journ. of Physiol. 1886, Bd. 7, S. 1. — Derselbe, Ebenda 1887, Bd. 8, S. 404. — W. H. Gaskel und E. A. Schäfer, Textbook of Physiol. Edinburg, London. — W. Glur, Zeitschr. f. Biol. 1909, Bd. 52, S. 479. — F. Goltz, Arch. f. pathol Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. 1863, Bd. 26, S. 1. — R. Gottlieb, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1897, Bd. 38, S. 108. — Derselbe, Ebenda 1900, Bd. 43, S. 299. — J. A. Gunn, Quart. journ. of exp. physiol. 1913, Bd. 7, H. 1, S. 75. — H. Halphen, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 92; Verhandl. d. dtsch. pharmakol. Ges. Nr. 30, S. 34. — E. Harmsen, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1903, Bd. 50, S. 361. — E. Harnack und L. Witkowski, Ebenda 1876, Bd. 5, S. 429. — E. Harnack und H. Meyer, Ebenda 1880, Bd. 12, S. 366. — E. Harnack und L. Witkowski, Ebenda 1879, Bd. 11, S. 1. — E. Harnack und W. Hafemann, Ebenda 1883, Bd. 17, S. 161. — E. Harnack, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 1907, Bd. 5, S. 194. — R. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. 1882, Bd. 27, S. 383. — H. E. Hering, Ebenda 1901, Bd. 86, S. 578. — Derselbe, Ebenda 1906, Bd. 115, S. 354. — F. B. Hofmann, Ebenda 1898, Bd. 72, S. 409. — J. Honda, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1910, Bd. 64, S. 72. — Derselbe, Ebenda 1911, Bd. 65, S. 462. — H. Hopf, Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 55, S. 57. — W. H. Howell, Americ. Journ. of physiol. 1905, Bd. 15. — Derselbe und W. H. Duke, Journ. of physiol. 1906, Bd. 35, S. 131. — T. Ishizaka und Löwj, Zentralbl. f. Physiol. 1905, Bd. 19, S. 593. — H. Januschke und L. Pollak, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 205. —

D. Jonescu, Ebenda 1909, Bd. 60, S. 154. — K. Junkmann, Ebenda 1922, Bd. 96, S. 63. — N. Seeth und Jordan, Ebenda 1878, Bd. 8, S. 15. — F. Klewitz, Zeitschr. f. Biol. 1917, Bd. 67, S. 279. — A. v. Konschegg, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1913, Bd. 71, S. 251. — R. Kobert, Ebenda 1886, Bd. 20, S. 90. — R. Kolm und E. P. Pick, Ebenda 1920, Bd. 184, S. 79. — Dieselben, Ebenda 1920, Bd. 185, S. 235. — Dieselben, Ebenda 1921, Bd. 189, S. 137. — Dieselben, Ebenda 1921, Bd. 190, S. 108. — P. P. Laidlaw and H. H. Dale, Journ. of Physiol. 1912/1913, Bd. 45, S. 1. — O. Langendorff und W. Hueck, Arch. f. d. ges. Physiol. 1903, Bd. 96, S. 473. — J. N. Langley, Journ. of anat. and physiol. 1875, Bd. 5, S. 187. — Mac Lean, Biochem. journ. 1907, Bd. 3, S. 151 und 1909, Bd. 4, S. 66. — A. Lewin, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1890, Bd. 27, S. 237. — O. Loewi, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 323 u. 351. — Derselbe, Ebenda 1917, Bd. 82, S. 131 und 1918, Bd. 83, S. 366. — M. Löwit, Arch. f. d. ges. Physiol. 1880, Bd. 23, S. 346. — Derselbe, Ebenda 1882, Bd. 28, S. 312. — Derselbe, Ebenda 1882, Bd. 29, S. 493. — Ludwig und Luchsinger, Ebenda 1881, Bd. 25, S. 211. — C. R. Marshall, Journ. of physiol. 1904, Bd. 31, S. 120. — R. Magnus, Arch. f. d. ges. Physiol. 1908, Bd. 108, S. 1. — F. Pentimalli, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1920, Bd. 11, S. 10. — Fr. Ransom, Journ. of pharmakol. 1917, Bd. 10, S. 169. — E. Rhode, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1906, Bd. 54. S. 104. — Derselbe und S. Ogawa, Ebenda 1912, Bd. 69, S. 200. — C. J. Rothberger und H. Winterberg, Arch. f. d. ges. Physiol. 1910, Bd. 132, S. 233. — Dieselben, Ebenda 1911, Bd. 141, S. 343. — Dieselben, Ebenda 1911, Bd. 142, S. 523. — P. Ruttgers, Zeitschr. f. Biol. 1914, Bd. 63, S. 477. — O. Schmiedeberg und Koppe, Das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes, Leipzig 1869. — O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 5. Aufl., 1906, S. 168. — E. Schott, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1911, Bd. 65, S. 239. — E. v. Skramlik, Zentralbl. f. Physiol. 1920, Bd. 34, S. 349. — E. Starkenstein, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1914, Bd. 77, S. 45. — W. Stross, Ebenda 1922, Bd. 95, S. 304. — A. v. Tschermak, Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 1909, Bd. 26, S. 312. — A. Walter, Arch. f. d. ges. Physiol. 1899, Bd. 78, S. 597. — W. Werschinin, Ebenda 1914, Bd. 155, S. 1. — W. Wiechowski, Verh. d. waffenbrüderl. Vereinigung, Baden bei Wien, 1917. — C. Wiedemann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1877, Bd. 6, S. 216. — H. Winterberg, Handbuch der allgem. Pathol., Diagnost. u. Ther. der Herz- u. Gefäßerkrankungen, Bd. 3, 2. T. exp. Analyse der Herz- u. Gefäßmittel. — Derselbe, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1907, Bd. 4, S. 636. — G. G. Zondek, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1920, Bd. 87, S. 342.

II.

Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.

Untersuchungen am Knochenmarksvenenblut des Hundes.

II. Über den Mechanismus der Adrenalinwirkung aufs Knochenmark[1]).

Von

Rudolf Schoen.

(Eingegangen am 20. XII. 1924.)

Das Blut der Vena nutritia tibiae, welches im wesentlichen aus dem Knochenmark stammt, zeigt nach Injektion von Adrenalin in den Körperkreislauf konstante Veränderungen: der prozentuale Anteil der Neutrophilen an der Zusammensetzung des weißen Blutbildes ist erhöht, hauptsächlich durch Ausschwemmung jugendlicher Zellen, auch im roten Blutbild treten Jugendformen auf; aus diesem Verhalten wurde der Schluß gezogen, daß Adrenalin eine direkte Wirkung aufs Knochenmark ausübt als Reiz zur Ausschwemmung jugendlicher Zellen (vgl. die I. Mitteilung).

Für die bisher offengelassene Frage nach dem Zustandekommen dieses Knochenmarksreizes durch Adrenalin gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: die Ausschwemmung kann indirekt auf mechanische Weise durch Veränderung der Durchblutung des Knochenmarkes verursacht sein oder durch eine direkte Wirkung des Adrenalins auf bisher unbekannte, die Abgabe von Blutzellen beeinflussende Apparate. Da über die normalen Bedingungen des Einstromes der Knochenmarkselemente in den Körperkreislauf nichts Sicheres bekannt ist, kommt der Entscheidung dieser Frage allgemeinere Bedeutung zu. Sie ihrer Lösung näher zu bringen war der Zweck der folgenden Untersuchungen, welche der Analyse der Adrenalinwirkung aufs Knochenmark dienten.

1) I. Mitteilung: Dieses Arch. Bd. 105, S. 63.

Die Versuchsanordnung, welche in Freilegung und wiederholter Punktion der Vena nutritia tibiae bei großen, jungen Hunden bestand, ist in der früheren Mitteilung (1) beschrieben; die im Einzelfall wechselnden Versuchsbedingungen gehen aus den später angeführten Beispielen hervor. In allen angeführten Versuchen wurde die Identität des punktierten Gefäßes durch die nachfolgende Sektion bestätigt.

Ergebnisse.

1. Abhängigkeit vom Kreislauf.

Zunächst wurde versucht ein Urteil darüber zu gewinnen, wie sich die Blutversorgung des Knochenmarkes unter der Adrenalinwirkung gestaltet. Dies gelang auf folgende Weise:

Bei kleinen Hunden (zwei Versuche) wurde durch Injektion von Novirudin (1 mg pro Kilogramm Gewicht) das Blut ungerinnbar gemacht und dann nach Freilegung der vorderen Zirkumferenz eine Tibia zwischen mittlerem und unterem Drittel durchsägt. Das aus dem Knochenmarksquerschnitt ausströmende Blut wurde auf abgewogenen Streifen von Filtrierpapier in Perioden von je einer Minute aufgefangen und die Gewichtszunahme des Papierstreifens nach völligem Trocknen im Brutschrank bestimmt.

Die Veränderungen der vorher konstanten Durchblutung durch Adrenalin sind aus dem Beispiel von Tabelle 1 zu ersehen:

Tabelle 1.

Versuch 12. Hündin von 5 kg Gewicht.

Vorperiode	$5^h\,10'$—$5^h\,15'$	32 mg Blut (Trockensubstanz) pro Minute
0,5 mg Adrenalin intravenös	$5^h\,16'$	—
	$5^h\,18'$	2 mg Blut (Trockensubstanz) pro Minute
	$5^h\,20'$	3 » » » » »
	$5^h\,22'$	10 » » » » »
	$5^h\,24'$	14 » » » » »

Der Versuch zeigt (ebenso wie ein zweiter, nicht angeführter), daß nach Adrenalin die Durchblutung des Knochenmarkes vorübergehend sehr stark abnimmt; nach wenigen Minuten macht sich wieder eine allmähliche Zunahme bemerkbar.

Das Gefäßgebiet des Knochens reagiert also wie die übrigen Gebiete durch Gefäßverengerung auf Adrenalin; eine rein mechanische Ausschwemmung von Knochenmarkszellen infolge erhöhter Durchblutung findet demnach sicher nicht statt.

Eher wird die Möglichkeit nahegelegt, ob nicht gerade umgekehrt die mangelnde Blutversorgung unter Adrenalin die Ursache des Knochen-

Tabelle 2.

Veränderungen des weißen Blutbildes durch Asphyxie.

Versuch Nr.	Zeit	Knochenmarksvenenblut					Ohrvenenblut				Gesamt-leukocyten-zahl
		Neutro-phile in %	Segment-kernige in %	Stab-kernige in %	Jugend-formen in %	Lympho-cyten in %	Neutro-phile in %	Segment-kernige in %	Stab-kernige in %	Lympho-cyten in %	
3	Vorperiode	74	67	6	1	15	71	69	2	23	17400
	nach 45 Sekunden Erstickung . . .	79	72	6	1	14	76	70	5	21	16300
	2 Minuten später .	80	70	9	1	13	75	69	5	19	18900
4	Vorperiode	83	75	6	2	10	76	73	3	16	15800
	nach 3 Minuten Erstickung . . .	87	79	8	0	10	77	73	4	16	18200

marksreizes ist. Franz Müller (2) hat nämlich gezeigt, daß sowohl nach Blutverlusten, wie nach kurzer Dyspnoe allgemeiner (Asphyxie) und lokaler Art (Abklemmung der zuführenden Arterie) kernhaltige rote Zellen ins Blut ausgeschwemmt werden. Als wirksame Ursache käme also Sauerstoffmangel in Betracht. In drei Versuchen wurde während $^3/_4$—3 Minuten durch Erstickung eine erhebliche Asphyxie hervorgerufen; sie war durch maximale Atembewegungen gekennzeichnet. Die dabei auftretenden Blutveränderungen sind aus Tabelle 2 zu ersehen.

Beide Versuche zeigen übereinstimmend lediglich eine geringfügige Zunahme der Gesamtleukocytenzahl, welche peripher und im Knochenmarksblut mit Neutrophilie ohne Linksverschiebung einhergeht. Das rote Blutbild der Ohrvene zeigte keine Jugendformen, im Knochenvenenblut trat ebensowenig eine deutliche Vermehrung der schon in der Norm vorhandenen Polychromasie und Vitalfärbbarkeit einzelner Erythrocyten ein.

Auch durch lokale Asphyxie, welche durch kurzdauernde Abklemmung der Art. nutritia ($^1/_2$—1 Minute) erzeugt wurde, gelang es nicht eine adrenalinähnliche Wirkung zu erzielen.

Es geht also nicht an, die Adrenalinwirkung aufs Knochenmark durch Asphyxie infolge mangelnder Blutversorgung zu erklären. Daß der vasokonstriktorische Effekt zur Zeit der stärksten Blutveränderungen (10 Minuten nach der Injektion) schon z. T. abgeklungen ist (Tabelle 1), spricht ebenfalls gegen einen Zusammenhang beider.

Der Einfluß eines dritten Faktors ist noch zu erörtern, des durch Adrenalin erhöhten Blutdruckes. Da die Asphyxie mit einer erheblichen Blutdrucksteigerung einhergeht, ohne die charakteristischen Blutveränderungen zu erzeugen, darf auch diese Möglichkeit abgelehnt werden. Später wird sich ein weiterer Gegenbeweis darin finden, daß das ebenfalls blutdrucksteigernde Ergotamin (Rothlin 3) die Adrenalinwirkung aufs Knochenmark aufhebt.

Es sprechen also gewichtige Gründe dagegen, daß die Reizung des Knochenmarkes durch Adrenalin auf dem indirekten Wege über die Kreislaufwirkung zustande kommt.

Auffallend ist allerdings, daß Asphyxie nicht die gleiche Wirkung wie Adrenalin ausübt, da mit ihr wahrscheinlich eine Ausschüttung von Adrenalin verbunden ist (Volhard und Hülse 4); doch spielen hier quantitative und zeitliche Verhältnisse vielleicht eine Rolle, die sich nicht übersehen lassen; es wurden stets maximal wirksame Adrenalinmengen injiziert, um deutliche Ausschläge zu erzielen.

2. Nervenreizung und Durchschneidung.

Versuche, durch Nervenreizung eine adrenalinähnliche Wirkung aufs Knochenmark zu erhalten, suchten naturgemäß zunächst die sympathischen Fasern zu erfassen. Ihr Verlauf ist nicht bekannt, da nicht einmal ihre Existenz — abgesehen von den Gefäßästen — einwandfrei erwiesen ist; aber die Annahme eines direkten Angriffspunktes des Adrenalins am Knochenmark würde eben ihr Bestehen voraussetzen. Da zu vermuten ist, daß die sympathischen Fasern für die Tibia entweder entlang den großen Gefäßen oder in den Hauptnervenstämmen verlaufen, wurde zunächst die freigelegte adventitielle Scheide der Femoralarterie und danach der Ischiadikus mit dem faradischen Strom gereizt (drei Versuche). Die Reizung des Ischiadikus während $^1/_4$ und 1 Minute verursachte lediglich eine Zunahme der Leukocyten ohne bemerkenswerte Veränderung des weißen oder roten Blutbildes im peripheren und Knochenmarksblut, so daß auf ausführliche Wiedergabe der Versuche verzichtet wird. Die Veränderungen auf die Reizung des adventitiellen Plexus der Fermoralis hin, gehen aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3.

Veränderung des Blutbildes der Vena nutritia tibiae durch Reizung des Plexus der Arteria femoralis (Versuch 5).

Zeit	Neutrophile in %	Segmentkernige in %	Stabkernige in %	Myelocyten in %	Lymphocyten in %	Normoblasten	Polychromatische	Gesamtleukocytenzahl
Vorperiode	77	65	10	2	17	1	ø	40 100
nach 1 Minute Faradisation .	77	55	18	4	17	4	+	45 600
23 Minuten später . .	78	63	13	2	14	1	ø	49 000

Es zeigt sich im Knochenmarksvenenblut eine Zunahme jugendlicher Zellen; das Bild hat Ähnlichkeit mit der Adrenalinwirkung, doch fehlt die Neutrophilie. Der Versuch ist deswegen nicht eindeutig, weil von Anfang an eine starke Leukocytose mit Vermehrung der Jugendformen bestand; die typische Adrenalinwirkung läßt sich durch Reizung der adventiellen Fasern der Arteria formalis nicht reproduzieren.

Nach Durchschneidung der Nervenbahnen um die Arteria femoralis und des Ischiadikus ist Adrenalin unverändert wirksam, d. h. es bewirkt Leukocytose im peripheren, Neutrophilie mit starker Vermehrung der Jugendformen der weißen und roten Zellen im Knochenmarksblut (Versuch 6).

3. Pharmakologische Antagonismen.

Bei der Unklarheit der anatomischen Verhältnisse des Verlaufes der sympathischen Nerven konnte die Untersuchung des Einflusses der Nervenreizung auf die Ausschwemmung jugendlicher Knochenmarkszellen keine Entscheidung über die Frage bringen, ob die Adrenalinwirkung das Vorhandensein eines sympathischen Regulationsmechanismus im Knochenmark anzeigt, welcher die Zellabgabe beeinflußt. Nach allem, was wir über die pharmakologische Affinität des Adrenalins zum sympathischen System wissen, ist aber eine solche Annahme durchaus wahrscheinlich, sobald erwiesen ist, daß die Adrenalinwirkung aufs Knochenmark eine direkte ist. Dieser Nachweis ist bisher nur indirekt geführt worden, indem gezeigt wurde, daß durch Zirkulationsveränderungen und Nervenreiz allein eine typische Adrenalinwirkung nicht entsteht. Ein strikter, direkter Beweis wird

nicht möglich sein. Immerhin mußte versucht werden, weitere Gesichtspunkte zur Klärung der Frage zu gewinnen.

Seit den grundlegenden Untersuchungen von Dale (6) wissen wir, daß durch Ergotin die fördernden sympathischen Impulse ausgeschaltet werden, während die hemmenden unbeeinflußt bleiben. Wenn die Adrenalinwirkung aufs Knochenmark nach vorheriger Lähmung der fördernden sympathischen Endapparate sich verändert, so kann daraus auf den Angriffspunkt an solchen geschlossen werden. Zu dem in Tabelle 4 (s. S. 84) angeführten Versuch wurde Ergotamin-(Gynergen-)Sandoz verwandt.

Der Versuch zeigt, daß Adrenalin nach vorheriger Ergotamingabe, unwirksam wird. Zwar tritt im peripheren Blut eine kurzdauernde Leukocytose auf, im Knochenmarksblut fehlt jedoch jede Veränderung. Ergotamin allein ist darauf auch ohne Einfluß, obwohl es beim Hunde in der angewandten Menge (1 mg) blutdrucksteigernd wirkt (Rothlin 3). Die Hemmung der Adrenalinwirkung durch Ergotamin spricht sehr im Sinne eines direkten Angriffspunktes am Knochenmark; käme die Wirkung über die Gefäße zustande, so müßten wir, wie dort, eine inverse Wirkung erwarten, kein einfaches Ausbleiben der Wirkung; denn Adrenalin wirkt nach Ergotaminvergiftung gefäßerweiternd, d. h. es erhöht den Vagustonus (Dale und Spiro 5).

Nehmen wir also eine direkte fördernde Wirkung sympathischer Apparate auf die Abgabe von Knochenmarkszellen an, so ist die nächste Frage: existieren auch parasympathische Einflüsse aufs Knochenmark und besteht ein ähnlicher Antagonismus wie an anderen doppelt innervierten Organen?

Zur Beantwortung der Frage wurde die Wirkung des Pilokarpins auf das Knochenmarksblut untersucht, wie Tabelle 5 (s. S. 84) zeigt.

Im weißen Blutbild der Vena nutritia sind deutliche Veränderungen durch Pilokarpin nicht zu beobachten; die Zahl der Neutrophilen, auch der Anteil der Jugendformen, bleibt fast konstant. Im peripheren Blut dagegen findet sich kurzdauernde starke Leukocytose, etwas später eintretende Neutrophilie ohne Vermehrung unreifer Zellen. Das rote Blutbild zeigt keine Veränderungen. Demnach ist Pilokarpin ohne Wirkung aufs Knochenmark, die periphere Leukocytose ist sekundär bedingt, eine Verschiebungsleukocytose (Gräff 7).

Ähnlich wie über Adrenalin gibt es auch über Pilokarpin eine umfang- und widerspruchsreiche Literatur bezüglich ihrer Wirkung auf das weiße Blutbild. Die am meisten verbreitete Ansicht ist die, daß Leukocytose entsteht, welche vorübergehend mit Lymphocytose, im wesentlichen

Tabelle 4.

Adrenalinwirkung aufs Knochenmark nach vorheriger Ergotamingabe (Versuch 6).

Zeit	Neutrophile in %	Segmentkernige in %	Stabkernige in %	Myelocyten in %	Lymphocyten in %	Normoblasten in %	Gesamtleukocytenzahl (peripher)
Vorperiode	73	65	6	2	20	0	15 800
6 Minuten nach Gynergen (1 mg)	75	66	7	2	21	0	20 100
1 Minute nach Adrenalin	74	66	7	1	20	0	25 200
5 Minuten » »	78	70	6	2	18	0	17 200
14 » » »	76	68	8	—	20	0	16 200

Tabelle 5.

Veränderungen des weißen Blutbildes durch Pilokarpin (Versuch 7).

Zeit	Knochenmarksvenenblut				Ohrvenenblut				
	Neutrophile in %	Segmentkernige in %	Stabkernige in %	Lymphocyten in %	Neutrophile in %	Segmentkernige in %	Stabkernige in %	Lymphocyten in %	Gesamtleukocytenzahl
Vorperiode	75	67	8	19	64	59	5	28	12 300
1 Minute nach 0,02 mg Pilokarpin	78	69	9	17	66	58	8	27	24 200
6 Minuten nach Pilokarpin	75	70	5	23	82	78	4	17	19 800
3 Minuten nach 1 mg Atropin intravenös	74	66	8	23	70	66	4	25	17 300

aber mit Neutrophilie ohne Linksverschiebung (und Aneosinophilie) einhergeht und nicht durch Knochenmarksreizung entsteht (Barath 8). Das entsprechende Verhalten fand sich auch im peripheren Blut des angeführten Versuches.

Durch das völlige Fehlen einer Wirkung des Pilokarpins auf das Knochenmark müßte die Frage, ob dort eine parasympathische Innervation nachweisbar ist, verneint werden; sie ist wenigstens auf pharmakologischem Wege nicht greifbar; es ist aber zu bedenken, daß ein hemmender Einfluß auf die Ausschwemmung von Knochenmarkszellen dem Nachweis leicht entgehen könnte. Atropin, nach Pilokarpin injiziert, beschleunigt vielleicht die Rückkehr des peripheren Blutbildes zum Ausgangszustand, das — durch Pilokarpin unveränderte — Blutbild der Knochenmarksvene bleibt ebenso unberührt (Tabelle 5).

Erörterung der Ergebnisse.

Nachdem schon über die Art der durch Adrenalin erzeugten Veränderungen des Blutbildes eine einheitliche Auffassung in der Literatur fehlt (vgl. Mitteilung I), nimmt es nicht wunder, daß über den Mechanismus der Wirkung ebensowenig Klarheit herrscht. Während ursprünglich der Milz und den Lymphdrüsen der Hauptanteil an der Adrenalinwirkung zugeschrieben wurde (Harvey 9, W. Frey 10 u. a.), wird in letzter Zeit häufiger die Ansicht vertreten, daß Adrenalin direkt aufs Knochenmark wirkt (O. Hess 11). Die Vermehrung der Neutrophilen nach Adrenalin wird als echte Leukocytose bezeichnet, welche durch erhöhte Ausschwemmung aus den Blutbildungsstätten entsteht (Friedberg 12, Walterhöfer 13, Wollenberg 14 u. a.); ob sie durch spezifischen Reiz oder indirekt (Friedberg) zustande kommt, bleibt dahingestellt. Begründet wurde die Ansicht hauptsächlich durch Untersuchung verschiedener Gefäßgebiete (Walterhöfer 13, Hess 11), das Blut der inneren Organe blieb bisher meist unberücksichtigt; nach Gräff (7) weicht die relative Verteilung der Blutzellen in der Peripherie und in den Organen stark voneinander ab, und es fehlen sichere Merkmale im peripheren Blut zur Unterscheidung der »echten myelogenen« und der lediglich »sekundären« »Verschiebungs«-Leukocytose. Für die Knochenmarksreizung durch Adrenalin hat man einen Hinweis in dem Auftreten jugendlicher Zellen (Hoefer und Herzfeld 14), ferner im Fehlen der Leukocytose bei Zuständen mit Leukopenie (z. B. Typhus) sehen wollen (Hess 11). In Untersuchungen am Hund konnten Edmunds und Stone (16) die Zunahme der weißen und roten Blutkörperchen nach Adrenalin auch

nach Ausschaltung der Leber oder der anderen Baucheingeweide, speziell der Milz, unverändert erhalten und schlossen daraus auf eine Wirkung desselben auf die blutbildenden Organe.

Die direkte Bestätigung dieser indirekten Schlüsse liegt in dem Nachweis der konstanten Veränderung des aus dem Knochenmark abfließenden Blutes der Vena nutritia tibiae nach Adrenalininjektion, unabhängig vom Verhalten des peripheren Blutbildes. Gerade diese häufig beobachtete Verschiedenheit zwischen dem Blut des Knochenmarkes und des allgemeinen Kreislaufes weist aber darauf hin, daß neben der direkten Wirkung des Adrenalins auf die blutbildenden Organe auch durch sekundäre Einflüsse die Blutverteilung im Organismus verändert wird; diese Faktoren sind wohl z. T. die Gefäßverengerung und Blutdrucksteigerung nach Adrenalin; Hess (11) fand, daß Blutdruckerhöhung und Leukocytose nicht parallel gehen; es kommen voraussichtlich noch eine Reihe anderer Umstände in Betracht. Die Adrenalinwirkung auf das Blutbild in der Peripherie, wie wir es zu untersuchen gewöhnt sind, ist ein komplexer, uneinheitlicher Vorgang, und erlaubt daher keine diagnostischen Schlüsse; dagegen ist die Teilwirkung des Adrenalins auf das Knochenmark, soweit die Beobachtungen reichen, konstant. Die Vermehrung der Neutrophilen nach Adrenalin beruht also teilweise auf einer echten Leukocytose.

Der Nachweis der Adrenalinwirkung auf das Knochenmark bedeutet mehr als nur einen Beitrag zum Verständnis der Adrenalinleukocytose. Es handelt sich vielmehr dabei um die Frage, ob die Reaktion auf Adrenalin den Schluß auf das Bestehen einer sympathischen Innervation des Knochenmarkes rechtfertigt. Anatomisch ist nichts Sicheres über die Innervation des Knochenmarkes bekannt; es verlaufen markhaltige und marklose Fasern ins Innere der Röhrenknochen teils zum Endost, teils zu den Gefäßen; ob außerdem Fasern ins blutbildende Gewebe abgegeben werden, ist strittig, Auch physiologisch ist eine nervöse Versorgung des Knochenmarkes nicht nachgewiesen.

Aus diesen Gründen war es von besonderem Interesse, den Angriffspunkt der Adrenalinwirkung am Knochenmark zu ermitteln. Da Versuche zeigten, daß es im Knochenmark zu einer starken Verminderung der Durchblutung unter Adrenalin kommt, mußte nach dem Vorgang Fr. Müllers (12) an Asphyxie als Ursache des Knochenmarkreizes gedacht werden. Doch ließ sich weder durch allgemeine, noch durch lokale Asphyxie eine adrenalinartige Wirkung erzielen. Auch die Blutdrucksteigerung konnte als mechanisch wirksames Agens

(Asphyxie, Ergotamin) ausgeschlossen werden. Es wurde deshalb eine direkte Wirkung des Adrenalins aufs Knochenmark für nicht unwahrscheinlich gehalten. Ihr spezifischer Angriff am sympathischen Apparat wird dadurch erwiesen, daß vorherige Ergotamingabe die Adrenalinwirkung aufhebt. Darüberhinaus läßt sich daraus schließen, daß es sich um fördernde sympathische Fasern handelt. Die Spezifität des Angriffspunktes geht auch daraus hervor, daß sich durch Reizung des Ischiadikus kein ähnlicher Effekt erzielen ließ; dagegen ist Nervendurchschneidung ohne Einfluß auf die Wirkung.

Dem Pilokarpin kommt eine Wirkung aufs Knochenmark nicht nachweisbar zu; es läßt sich demnach eine parasympathische Innervation desselben nicht nachweisen; da eine solche für die Analogie anderer Organe im Gegensatz zum fördernden Sympathikus als hemmend gedacht werden müßte, spricht die Unmöglichkeit des pharmakologischen Nachweises nicht gegen ihr Vorhandensein.

Indirekte Einflüsse der Allgemeinwirkung des Adrenalins auf die Reizwirkung aufs Knochenmark lassen sich im Versuch nicht mit aller Sicherheit ausschließen; doch spricht nach dem Gesagten die Wahrscheinlichkeit durchaus dafür, daß es berechtigt ist, einen direkten Angriffspunkt des Adrenalins an den Blutbildungsstätten im Knochenmark anzunehmen. Daraus wird die physiologisch bedeutsame Folgerung gezogen, daß die Ausschwemmung jugendlicher Zellen aus dem Knochenmark unter einem fördernden Einfluß des Sympathikus steht; über seine Bedeutung für die normale Regulation des Übertritts von Knochenmarkszellen ins strömende Blut kann nichts ausgesagt werden.

Zusammenfassung.

1. Die früher nachgewiesene Wirkung des Adrenalins auf das Knochenmark beruht wahrscheinlich auf einer direkten Reizung sympathischer Endapparate, welche Ausschwemmung von Blutzellen verursacht.

2. Vorherige Ergotamingabe hebt die Adrenalinwirkung aufs Knochenmark auf.

3. Pilokarpin bewirkt keine Veränderungen im Knochenmarksblut.

4. Die Durchblutung des Knochenmarkes nimmt durch Adrenalin stark ab; durch Blutdrucksteigerung oder Asphyxie allein wird die Adrenalinwirkung aufs Knochenmark nicht hervorgerufen.

Literatur.

1. R. Schoen und E. Berchtold, Dieses Arch. 1925, Bd. 105, S. 63. — 2. Franz Müller, Virchows Arch. 1901, Bd. 164, S. 467. — 3. E. Rothlin,

Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Jahrg. 52, S. 978. — 4. Volhard und Hülse, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 38, S. 524. — 5. Dale und Spiro, Dieses Arch. 1922, Bd. 95, S. 337. — 6. H. H. Dale, Journ. of physiol. 1906, Bd. 34, S. 163. — 7. S. Gräff, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, S. 84. — 8. E. Barath, Zeitschr. f. klin. Med. 1924, Bd. 100, S. 286. — 9. Harvey, Journ. of physiol. 1906, Bd. 35, S. 115. — 10. Frey, W. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 2, S. 38. — 11. O. Hess, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922, Bd. 141, S. 151. — 12. Friedberg, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1920, Bd. 18, S. 433. — 13. Walterhöfer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1921, Bd. 135, S. 208. — 14. Wollenberg, Zeitschr. f. klin. Med. 1921, Bd. 92, S. 249. — 15. Hoefer und Herzfeld, Fol. haematol. A. XXVII. — 16. Ch. Edmunds und Stone, Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie 1924, Bd. 28, S. 391.

III.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg.

Weitere Untersuchungen über die Entstehung der »dynamischen Eiweißhyperthermie«.

Von

Walther Schmitt,

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 7. I. 1925.)

Das Fieber entsteht durch eine Reizung des Wärmezentrums, indem dieses durch Änderung der Wärmebildung einerseits und der Wärmeabgabe andererseits den Körper auf einen höheren Temperaturgrad einstellt. Im Gegensatz dazu steht die Hyperthermie; sie kommt physikalisch durch eine Überhitzung des Körpers von außen oder auch von innen zustande, gewissermaßen gegen den Willen des Wärmeregulationszentrums. Von außen: nach einem übermäßig heißen Bade können wir leicht deutliche Temperatursteigerungen beobachten; von innen: eine Erhöhung des Grundumsatzes durch Muskelarbeit kann unter Umständen vorübergehend ganz wesentliche Temperaturerhöhungen bedingen, wie wir aus den klassischen Untersuchungen von Zuntz und seinen Mitarbeitern wissen (s. auch später).

Ein Novum stellt es in der Literatur dar, daß es auch durch Nahrungszufuhr unter geeigneten Bedingungen zu einer physikalischen Überhitzung des Körpers kommen kann. Es ist schon lange bekannt, daß beim Säugling bei eiweißreichen, wasserarmen Nahrungsgemischen mit großer Regelmäßigkeit Temperaturen auftreten. Diese Tatsache wurde bisher als eine toxische Wirkung von Eiweißabbauprodukten, die ins Blut übertreten, aufgefaßt (Feer, Finkelstein, Moro, Rupprecht, Benjamin, Kleinschmidt, Nassau u. a.).

Rietschel[1]) dagegen konnte diese Temperatursteigerung mit guten Gründen als dynamisch bedingt erklären. Nach seiner Ansicht ist

1) Klin. Wochenschr. 1923, S. 9.

es besonders die spezifisch dynamische Quote des Eiweißes (nach Rubner), die diese Temperaturen veranlaßt. Nach Rubner[1]), Zuntz[2]), Magnus-Levy[3]), Lusk[4]) u. a. wird nämlich bei der Eiweißverbrennung ungleich mehr Energie als Wärme frei — und zwar sehr viel rascher — als bei der Fett- und Kohlehydratverbrennung. Fehlt nun dem Körper das nötige Wasser, um diesen Überschuß an Wärme, der sehr ansehnlich werden kann, rasch genug abzugeben, so kann es zu einer rein physikalischen Wärmestauung ohne irgendwelche toxischen Erscheinungen kommen. Deshalb gelingt es auch in solchen Fällen prompt, durch Wasserzugabe oder durch Verminderung des Eiweißes Entwärmung zu erreichen. Göbel[5]) konnte diese klinischen Versuche Rietschels vollauf bestätigen. Versuche, die ich früher mit Reuter[6]) und Zoepffel[7]) auch am Erwachsenen unter ähnlichen Bedingungen angestellt habe, führten ebenfalls unter stärkstem inneren Wärmegefühl, Austrocknung der Schleimhäute, Rötung und Erhitzung der Haut, vertiefter und beschleunigter Atmung allmählich zu einem Anstieg der analen Temperatur bis 39°. Auch hier brachte Wasserzufuhr unter starkem Schweißausbruch sehr rasch vollständige Entwärmung. Und weitere Zufuhr gleicher Eiweißmengen, jedoch bei genügenden Wassergaben, ließ keine Überhitzung mehr auftreten[8]).

Unsere[6]) Stoffwechseluntersuchungen und die Göbels[5]) ergaben, daß dabei die Aminosäurenfraktion nicht über Normwerte hinaussteigt, daß also auch kaum toxische Eiweißabbauprodukte auftreten dürften. (Qualitative Untersuchungen der Aminosäurenfraktion konnten allerdings nicht angestellt werden.) Der Reststickstoff dagegen und damit auch der Gesamtstickstoff stiegen bald nach der Eiweißaufnahme zum Teil bis aufs Doppelte gegen die Vorperiode an, während der Refraktometerwert (Serumeiweiß) bald auf gleicher Höhe blieb, bald sich in mäßigen Grenzen erhöhte, bald aber auch etwas absank. Ein unerwartetes Verhalten zeigten Hämoglobingehalt und rote Blutkörperchen auf der Höhe der Eiweißverbrennung insofern, als sie

---

1) Gesetze des Energieverbrauches, Leipzig 1902.

2) Med. Klinik 1910, S. 309 und 351.

3) Zitiert nach v. Noorden, Handbuch d. Pathologie d. Stoffwechsels 1906.

4) Cornell Univ. Medical Bulletin Vol. III, July 1913.

5) Arch. f. Kinderheilk. Bd. 74, S. 99.

6) Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 38, S. 339.

7) Ebenda S. 327.

8) Ich betone auch an dieser Stelle, daß wir dabei immer nur den ersten Temperaturanstieg im Auge haben, daß weiterhin aber unter Umständen durch diese dem Körper aufgezwungene Überwärmung toxische Komponenten wirksam werden können.

beide mit großer Regelmäßigkeit parallel absanken (bis um 20 %), um sich mit dem Abklingen der Eiweißverbrennung in paralleler Kurve wieder zu den alten Werten zu erheben. Wir haben diese Erscheinung damit zu erklären versucht, daß wir eine vorübergehende Hydrämie annahmen, die den Zweck hat, die allzu starke Anhäufung von Stickstoffschlacken im Blut auszugleichen.

Göbel[1]) fand außerdem, daß die Präzipitinreaktion und der Meerschweinchenanaphylaxieversuch mit dem Serum seiner Eiweißkinder negativ ausfiel, also kein genuines Eiweiß oder dem nahestehende, hochmolekulare Abbauprodukte ins Blut übergetreten waren. Auch konnte er durch Injektion solchen Serums bei Tieren keine Temperatursteigerung auslösen, wie er bei Anwesenheit pyretogener Substanzen — bei einiger Konzentration — erwarten durfte.

Wir haben nun am Erwachsenen neue Versuche gemacht, deren Zweck es war, mit Eiweißmengen, die noch in der Norm eines tüchtigen Eiweißessers liegen, bei ausreichendem Wasserangebot Temperatursteigerungen zu erzielen. Gelang dieser Versuch, so mußte damit ein Haupteinwand gegen die Theorie der dynamischen Entstehung der Eiweißhyperthermie fallen, die Annahme nämlich, daß es durch ein Überangebot von Eiweiß bei relativer Wasserverarmung auch beim Darmgesunden zu einer Sprengung der Darmsperre, zu einem Übertritt von pyretogen wirkenden Eiweißabbauprodukten ins Blut komme (Kleinschmidt[2])). Ein weiteres Ziel der Versuche war, die Verhältnisse der Perspiratio insensibilis zu untersuchen, soweit es ohne Respirationsapparat möglich erschien. Daß die insensible Perspiration bei unseren Versuchen eher erhöht, sicher aber, wenigstens am Anfang, nicht vermindert sein könne, hat schon Rietschel betont und wir haben unsere Ansicht gegen Nassau[3]), der Rietschel darin falsch verstand, mit aller Schärfe dahin präzisiert, daß wir geradezu eine Erhöhung der Perspiration fordern müssen; denn falls es sich um eine physikalische, dem Körper aufgezwungene Überwärmung handelt, so wird der Körper ja selbstverständlich alle Hebel in Bewegung setzen, um sich ihrer wieder zu entledigen. Eine objektive Messung der insensiblen Perspiration erschien uns daher von Anfang an wünschenswert, zumal auch Schiff, Eliasberg und Bayer[4]) darin einen Angelpunkt der ganzen Theorie sehen.

---

1) Arch. f. Kinderheilk. Bd. 74, S. 99.
2) Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 103, S. 113.
3) Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 15, S. 385 und 417.
4) Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 106, S. 363.

Um nun das doppelte Ziel unserer Versuche zu erreichen, war es nötig, die physikalische Wärmeregulation nach Möglichkeit zu hemmen. Der gangbarste und technisch einfachste Weg erschien uns dazu, die Versuchsperson in ein Dauerbad[1]) zu bringen, das nahe der Körpertemperatur gehalten, eine Wärmeabgabe ziemlich weitgehend verhindern konnte. Auch die Außentemperatur wurde zu gleichem Zwecke möglichst hoch gehalten, und ebenso wurde dafür Sorge getragen, daß die Luft möglichst wasserdampfgesättigt war. Freilich, durch Lunge und Kopfoberfläche konnte immer noch Wärme abgegeben werden. Außerdem, je höher die Körpertemperatur stieg, je größer also der Unterschied zwischen ihr und der Wassertemperatur wurde, desto mehr Wärme mußte bei der guten Leitfähigkeit des Wassers wieder verloren gehen.

Versuchsanordnung.

Es wurden im ganzen fünf[2]) Versuche an vier Personen unternommen, die aus je einem Eiweißversuch und einem Kontrollversuch mit kaloriengleichen Kohlehydrat-(Fett-)Mengen bestanden, der letzte, hier vorliegende aus zwei Eiweißtagen mit Kontrolle. Auf Stoffwechseluntersuchungen mußte dabei aus äußeren Gründen verzichtet werden. Es wurden in Zeitabständen von 15 Minuten gemessen: die Temperatur des Körpers (anal), des Wassers und der Luft; außerdem Puls und Atmung. Weiter wurde über die objektiven Beobachtungen an der Versuchsperson (Schweiß, Rötung, Hitze) und über deren subjektive Angaben Protokoll geführt. Alles weitere geht aus nachstehenden Tabellen hervor, so daß hier auf nähere Angaben verzichtet werden darf.

Da die übrigen Versuche[3]) bei im ganzen gleicher Versuchsanordnung im großen und ganzen gleiche oder ähnliche Resultate ergaben, so kann auf ihre tabellarische Wiedergabe verzichtet werden. Inwieweit sich bei ihnen besonderes ergab, wird gelegentlich besprochen werden.

Tabelle 1 (s. S. 93).

Bei einer Wassertemperatur von nahezu 37° war in der ersten Stunde das Befinden der Versuchsperson ein völlig normales; Durch-

---

1) Ich möchte auch an dieser Stelle Herrn Geheimrat Prof. König für die freundliche Überlassung des Dauerbades der chirurgischen Privatabteilung danken.

2) Das Protokoll des 4. Versuches ist leider verloren gegangen.

3) Über die beiden ersten Versuche habe ich bereits auf der Tagung südwestdeutscher Kinderärzte, Würzburg 1924 (Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 107, S. 181) berichtet.

Tabelle 1[1]).

Versuch a mit Plasmon.

Zeit	Temperatur in °C Wasser	Luft	Körper	Puls	Atmung	Einnahmen	Ausgaben	Objektive Symptome	Subjektive Angaben
10h 00′	36,8	23,0	37,2	78	18				
10h 15′	36,9	23,0	37,1	84	20				
10h 30′	36.7	23,0	37,1	81	18			Geringer Schweiß auf der Stirne	Befinden gut
10h 45′	36,8	23,0	37,2	96	20				
11h 00′	36,7	23.0	37,1	96	18	100 g Plasmon (11h 00′ – 12h 15′)			
11h 15′	36,8	23,0	—	—	—				
11h 30′	36,9	23,5	37,3	102	22				
11h 45′	36,9	23.5	37,6	108	24				
12h 00′	36,8	23,5	37,7	108	24			Stirne fühlt sich heiß an, Gesicht stark gerötet, starker Schweiß auf der Stirne	Hitze- und Druckgefühl im Kopf
12h 15′	37,0	24,0	37,85	114	26				
12h 30′	36,6	24,0	38,0	107	28				
12h 45′	36,9	24,0	38,0	102	24				
1h 00′	37,0	24,5	38,0	102	30				
1h 15′	36,8	24,5	38,1	108	28			Stark gerötetes Gesicht, Atmung erschwert und vertieft, mit offenem Mund; Lippen und Mundschleimhaut trocken	Starkes Hitzegefühl, Kopfschmerzen
1h 30′	36,6	25.0	38,2	110	28				
1h 45′	36,6	25,0	38,0	102	24				
2h 00′	36,9	25,0	37,9	96	22				
2h 15′	36,7	25,0	37.9	96	20	20 g Plasmon (2h 15′ – 2h 45′)			
2h 30′	36,7	25,0	37,85	96	18				Gleiche Beschwerden
2h 45′	37,0	25.0	37,85	102	20				
3h 00′	36,6	25,0	37,8	96	21				
3h 15′	36,6	25,0	37.8	90	18	750 g Tee nach Bedarf getrunken			
3h 30′	37,0	25.0	38,0	96	18		600 g Urin (im ganzen)		Leichte Eingenommenheit des Kopfes, sonst Beschwerden verschwunden
3h 45′	36,6	25.5	37,8	87	16				
4h 00′	36,6	26,0	37,8	84	16				

1) Die Tabellen sind der Dissertation von Breitenbach, Würzburg, 1925 entnommen.

schnittstemperatur 37,1° (anal gemessen). Dann wurden 100 g Plasmon aufgenommen. Schon während der Aufnahme des Eiweißes, die sich über $^5/_4$ Stunden hinzog, steigt die Temperatur rasch an, um bald 38—38,2° zu erreichen, auf welcher Höhe sie sich mehrere Stunden hält, um dann langsam wieder zurückzugehen (später werden nochmals 20 g Plasmon genommen). Puls und Atmung zeigen einen ganz parallelen Anstieg. Starke Schweißbildung tritt auf, der gerötete Kopf fühlt sich auf der Höhe der Temperatur deutlich heiß an. Die Atmung wird mühsam, vertieft sich. Subjektiv gibt die Versuchsperson Hitze und Druckgefühl im Kopf, schließlich Kopfschmerzen an. Der auftretende Durst wird durch Wasseraufnahme befriedigt, es werden im ganzen 750 g Wasser während des etwa 6stündigen Versuches getrunken.

Tabelle 2 (s. S. 95).

Kontrollversuch mit Zucker: bei gleichen Versuchsbedingungen steigt hier die Körpertemperatur nur um etwa $^1/_{10}$°, Puls und Atmung zeigen keine nachweisbare Veränderung, das Befinden bleibt vollkommen normal bis zum Schluß des Versuches.

Tabelle 3 (s. S. 96).

Hier wird der Eiweißversuch wiederholt. Nur wird die gleiche Menge Eiweiß in Form von Fleisch gereicht. Auch hier erfolgt ein Anstieg der Temperatur, des Pulses und der Atmung, wenn auch verzögert und nicht zu gleicher Höhe wie im Plasmonversuch; demgemäß sind auch die subjektiven und objektiven Beschwerden geringer. Erst eine zweite, ungefähr gleich große Fleischportion bringt dann vorübergehend die Temperatur auf 37,8—37,9° C.

Überblicken wir nun die Versuche, so muß an erster Stelle festgestellt werden, daß die Ausschaltung der physikalischen Wärmeregulation in genügendem Maße gelungen war. Es wurde dies, wie schon erwähnt, durch die der normalen Körpertemperatur fast angeglichene Wassertemperatur, durch die relativ hohe Lufttemperatur und nicht zuletzt durch die Wasserdampfsättigung der Luft erzielt, die den Versuch des Körpers, die überschüssige Hitze durch Schweißbildung abzugeben, zum größten Teil illusorisch machte. Unter diesen Verhältnissen konnten auch die relativ kleinen Wärmemengen, um die bei den Versuchen der Grundumsatz gesteigert wurde, temperaturerhöhend wirken. Deshalb sehen wir auch in dem Zuckerversuch die geringe spezifisch dynamische Quote, die auch dem Zucker eigen ist, zu einer, wenn auch geringen Temperatursteigerung führen. In anderen Versuchen war sie bei größeren Zucker- (und Fett-) Mengen

Tabelle 2.

Versuch b mit Zucker.

Zeit	Temperatur in ° C Wasser	Luft	Körper	Puls	Atmung	Einnahmen	Ausgaben	Objektive Symptome	Subjektive Angaben
10^h 00′	36,6	24,0	37,1	72	16				
10^h 15′	36,6	24,0	36,9	72	13				
10^h 30′	36,9	24,5	36,95	68	14			Leichter Schweiß an der Stirne	Befinden gut
10^h 45′	36,7	24,75	37,0	68	14				
11^h 00′	36,8	24,75	37,2	66	14	100 g Zucker			
11^h 15′	36,7	25,0	37,0	69	15				
11^h 30′	36,6	25,0	37,05	64	14				
11^h 45′	36,7	25,5	37,2	70	16				
12^h 00′	36,8	25,5	37,15	72	14				
12^h 15′	36,6	25,5	37,05	72	14				
12^h 30′	36,7	25,5	37,2	74	14				
12^h 45′	36,7	26,0	37,2	74	16				
1^h 00′	36,8	26,5	37,2	75	14				
1^h 15′	36,6	26,5	37,1	72	16				
1^h 30′	36,5	25,5	37,15	72	15				
1^h 45′	36,9	25,5	37,2	72	14				Befinden bleibt ungestört bis zum Schluß des Versuches
2^h 00′	36,8	25,5	37,2	74	14				
2^h 15′	36,7	25,5	37,2	72	14				
2^h 30′	37,0	25,5	37,0	72	14	750 g Tee nach Belieben getrunken	325 g Urin (im ganzen)		
2^h 45′	36,6	25,5	37,2	72	14				
3^h 00′	36,8	25,0	37,2	70	14				
3^h 15′	36,6	25,0	37,0	72	14				
3^h 30′	36,7	25,0	37,0	72	14				
3^h 45′	36,8	25,0	37,05	72	15				
4^h 00′	36,7	25,0	37,1	72	14				

Tabelle 3.

Versuch c mit Fleisch.

Zeit	Temperatur in ° C Wasser	Luft	Körper	Puls	Atmung	Einnahmen	Ausgaben	Objektive Symptome	Subjektive Angaben
9h 45′	36,6	23,0	36,7	60	12				
10h 00′	36,5	24 0	36,9	60	12				
10h 15′	36,5	24,0	37,0	72	12				Befinden gut
10h 30′	36,7	25.0	37 0	72	12				
10h 45′	36,6	25,0	37,0	72	12				
11h 00′	36,6	25,5	37,3	84	16	350 g mageres			
11h 15′	36,7	25,5	37,45	84	16	Ochsenfleisch			
11h 30′	36,6	25,5	37,4	72	16	2 Brötchen		Schweiß an der Stirne, Rötung des Gesichtes	Müdigkeit, Durstgefühl
11h 45′	36,6	26,0	37,4	72	12				
12h 00′	36,6	26,0	37,4	72	12			Starker Schweiß	
12h 15′	36,6	26,0	37,4	72	12				
12h 30′	36,6	26,5	37,5	72	12				
12h 45′	36,6	26,5	37,45	72	12				
1h 00′	36,6	27,0	37,45	72	12				
1h 15′	36,6	26,5	37,4	72	12	200 g Fleisch			
1h 30′	36,6	26,5	37,7	84	14	200 g Wurst			
1h 45′	36,7	26,0	37,8	84	16	2 Brötchen		Schweiß sehr stark, Gesicht hochrot	Durstgefühl, Mund wird trockener
2h 00′	—	—	—	—	—				
2h 15′	—	—	—	—	—				
2h 30′	36,65	27,0	37,9	84	16				
2h 45′	36,6	25,5	37,8	84	14				
3h 00′	36,8	25,5	37,7	80	14	750 g Tee nach Bedarf getrunken	710 g Urin (im ganzen)		
3h 15′	36,8	25,5	37,6	72	12				
3h 30′	37,0	25,0	37,4	72	12				
3h 45′	36,9	25,0	37,4	72	12				
4h 00′	36,9	25,0	37,4	72	12				

auch wesentlich ausgesprochener und stieg bis 0,5°. Viel stärker aber wirkt sich unter gleichen äußeren Bedingungen die wesentlich höhere spezifisch dynamische Wärme des Eiweißes aus, die hier tatsächlich in rascher Folge bis zu einer Temperatur von 38,2° führte. Es sei gleich an dieser Stelle darauf eingegangen, daß dabei die Art des Eiweißes eine große Rolle spielt. Inwieweit es sich um die Zusammensetzung der Baustoffe handelt — bekanntlich ist ja die spezifisch dynamische Wärme den einzelnen Aminosäuren in ganz verschiedenem Maße eigen (Graham Lusk) — interessiert uns hier weniger, als wie die Art der Eiweißdarreichung: das leicht aufspaltbare reine Plasmon- (auch Lactana-) Eiweiß, das fast nur aus Kalkkasein besteht, führt viel rascher zur Hyperthermie als das schwerer aufschließbare Fleischeiweiß; es kommt dadurch zu einer richtigen Wärmekumulation. Noch zögernder[1]) erschien in unseren Versuchen die Hyperthermie bei Käsenahrung[2]). Die schwerere Aufschließbarkeit, die die spezifisch dynamische Wärme bei der Eiweißverdauung auf einen größeren Zeitraum verteilt und dadurch einer Wärmekumulation bis zu einem gewissen Grade entgegenwirkt, mag auch zu einer schlechteren Ausnutzbarkeit des Fleisch- und Käseeiweißes gegenüber dem bei seiner großen Oberfläche leicht verdaulichen Plasmon führen. Versuche, den Kot abzugrenzen, um Berechnungen des Eiweißverlustes anstellen zu können, mißlangen leider bei der geringen Quantität der gereichten Nahrungsmenge. Wohl aber haben wir seinerzeit die Versuche von Eckert[3]) mit Albulaktin am Säugling nachgeprüft. Sie fand in acht Fällen, bei der sie unter ähnlicher Versuchsanordnung, wie sie Rietschel angegeben hatte, die Plasmonzulage durch Albulaktin ersetzte, keine Temperaturerhöhung, wohl aber verschlechterte, massige Stühle. Wir konnten damals in einem darauf hin untersuchten Falle, der übrigens eine Hyperthermie aufwies, eine schlechtere Resorption des Präparates, die schon Eckert vermutet hatte, nachweisen; denn es fanden sich im Kot 20 % des eingeführten Stickstoffs gegenüber nur 7 % bei unseren Lactanaversuchen.

1) Versuch 3 und 4, die nur mit Fleisch und Käse ausgeführt wurden, zeigten nur einen Unterschied von 3—4 Zehntel Graden zwischen Eiweiß- und Zuckertag.

2) Das Käseeiweiß ist zwar auch zum größeren Teil Kasein, jedoch leuchtet ein, daß das reine pulverisierte Plasmonkasein viel schneller und leichter der Aufspaltung zugänglich ist, als das Kasein im Käse, der in großen Stücken genommen wurde, und in dem noch Fett und andere Stoffe enthalten sind.

3) Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 37, S. 1.

Es ist nun bekannt, daß jede Temperatursteigerung zu einer Erhöhung des Grundumsatzes, das ist der vom Körper abzugebenden Wärme, führt. Es erscheint daher für unsere Versuche verständlich, daß die durch die Plasmonverbrennung erhöhte Temperatur des Körpers ihrerseits nun wieder eine weitere Erhöhung des Grundumsatzes bedingte, so daß der einmal erhitzte Körper, bei gleich bleibenden äußeren Bedingungen, nur langsam zur normalen Temperatur zurückkehren konnte, langsamer jedenfalls, als es bei der geringen angebotenen Eiweißmenge und bei ihrer raschen Verbrennung anzunehmen war.

Die durch die spezifisch dynamische Quote des Eiweißes bedingte Erhöhung des Grundstoffwechsels läßt sich gut mit der durch Muskelarbeit bedingten Erhöhung des Grundstoffwechsels vergleichen. Auch dadurch kann, wie schon eingangs erwähnt, eine vorübergehende Wärmekumulation erreicht werden, wie sie Zuntz[1]) und seine Mitarbeiter bei ihren Bergbesteigungen beobachtet haben (bis 39°[2])).

Natürlich ist die durch Eiweißnahrung bedingte Umsatzerhöhung im allgemeinen viel geringer als die durch kräftige Muskelarbeit erzielte, und so bedarf es auch besonderer äußerer Momente, um sie als Hyperthermie in Erscheinung treten zu lassen. All unsere früheren Versuche wurden bei einer relativen Wasserverarmung des Körpers und bei einem geringen Wasserangebot während der Eiweißdarreichung gemacht. Es mußte dabei trotz erhöhter insensibler Perspiration, die wir von jeher annahmen, doch einmal der Augenblick kommen, in dem dem Körper nicht mehr genügend Wasser zur Verfügung stand, um die übermäßig gebildete Wärme nach außen abzugeben[3]). Es wäre jedoch verfehlt, die dadurch nun entstehende Hyperthermie nur durch eine Säftekonzentration, also als relatives Durstfieber erklären zu wollen. Daß diese Erklärung für die Eiweißhyperthermie nicht angängig ist, zeigen in einwandfreier Weise unsere neuen Versuche. Hier wurde dem Körper die Möglichkeit der Wärmeabgabe durch Wasser vollkommen gelassen, es war keine Entwässe-

---

1) Zitiert nach v. Noorden, Handb. d. Pathologie d. Stoffwechsels 1906.

2) Für diesen Hinweis möchte ich auch an dieser Stelle Herrn Geheimrat Prof. v. Frey meinen Dank aussprechen.

3) Dieser Augenblick muß um so rascher kommen, als der Körper bei der diuretischen Wirkung des Eiweißes (auch in den vorliegenden Eiweißversuchen werden 600 und 700 g Urin gegen 325 g im Kohlehydratversuch ausgeschieden) viel Wasser durch die Nieren verliert und außerdem Wasser im Blute festgehalten wird, in dem in früheren Versuchen eine Hydrämie auf der Höhe der Temperatursteigerung nachgewiesen werden konnte.

rung des Körpers durch vorausgehende wasserarme Ernährung eingetreten, und während des Versuches durfte der entstehende Durst (die Schweißbildung war sehr stark, die Atmung vertieft und beschleunigt) voll befriedigt werden (Wasseraufnahme während des 6stündigen Versuches $^3/_4$ l). Die Unmöglichkeit der Wärmeabgabe wurde eben hier durch andere Maßnahmen erreicht. Es ist daher kein Grund anzunehmen, daß es hier überhaupt zu einer Säftekonzentration kam, daß hier ein, wenn auch nur relatives, Durstfieber vorlag. Ebensowenig kann natürlich eine Durchlässigkeit der Darmwand für Eiweißabbauprodukte durch Wasserverarmung eingetreten sein (Finkelstein[1]).

Von großer Wichtigkeit war es uns, die Verhältnisse der Perspiratio insensibilis zu untersuchen.

Tabelle 4.

Wasserbilanz des Versuches a.

Anfangsgewicht	79,800 kg	Endgewicht	78,200 kg
Plasmon . . .	0,120 »	Urin . . .	0,600 »
Tee	0,750 »	Kot . . .	— »
Sa.	80,670 kg	Sa.	78,800 kg
	78,800 kg		
Perspiratio insensibilis	1,870 kg		

Tabelle 5.

Wasserbilanz des Versuches b.

Anfangsgewicht	78,100 kg	Endgewicht	77,900 kg
Zucker . . .	0,100 »	Urin . . .	0,325 »
Tee	0,750 »	Kot . . .	— »
Sa.	78,950 kg	Sa.	78,225 kg
	78,225 kg		
Perspiratio insensibilis	0,725 kg		

1) Lehrb. d. Säuglingskrankheiten 1924, 3. Aufl., S. 271.

Tabelle 6.

Wasserbilanz des Versuches c.

Anfangsgewicht	77,800 kg	Endgewicht	77,200 kg
Nahrung . . .	0,900 »	Urin . . .	0,710 »
Tee	0,750 »	Kot . . .	— »
Sa.	79,450 kg	Sa.	77,910 kg
	77,910 kg		
Perspiratio insensibilis	1,540 kg		

Wir mußten natürlich bei unseren Wasserbilanzen die O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe, den respiratorischen Quotienten, unberücksichtigt lassen. Wir konnten dies um so mehr, als auch unsere Erwachsenenwage nur eine Genauigkeit von 50—100 g aufwies und uns nicht die absoluten Zahlen, sondern die relativen Vergleichswerte interessierten. Die Bilanzen (die auch in Versuch 1 mit gleichem Ergebnis gezogen wurden[1])) zeigen nun in ganz einwandfreier Weise im Eiweißversuch eine gegenüber dem Zuckerversuch ganz wesentlich erhöhte Perspiratio insensibilis (1,870 und 1,540 kg gegen 0,725 kg). Unsere schon früher erwähnte Forderung der erhöhten Perspiratio insensibilis wird damit zahlenmäßig bewiesen.

Überblicken wir nun das Ganze, so ist das Ziel unserer Versuche vollkommen erreicht worden. Sie haben unsere Überzeugung gefestigt, daß es unter Umständen schon durch Nahrungs-(Eiweiß-)zufuhr rein dynamisch gelingt, die Körpertemperatur zu steigern, daß es unter Umständen also ein echtes »Freßfieber« gibt.

Zusammenfassung.

1. Es wurde eine Reihe von Versuchen unternommen, um zu erweisen, inwieweit es auch mit Eiweißmengen, die noch in der Norm eines Eiweißessers liegen, bei genügendem Wasserangebot gelingt, eine Eiweißhyperthermie zu erzielen. Zu diesem Zwecke wurde die Wärmeabgabe nach außen durch einen Aufenthalt im Dauerbad von nahezu 37° bei möglichst hoher Temperatur und Wasserdampfsättigung der Luft soweit als möglichst verhindert.

2. Im Eiweißversuch wurde rasch Temperaturanstieg, Pulserhöhung, Atmungsbeschleunigung, Hitzeandrang zum Kopf, Rötung

1) In Versuch 3 dagegen waren die Bilanzen innerhalb der Fehlergrenzen gleich; dieser Versuch zeigte auch die geringste Erhöhung der Temperatur am Eiweißtag gegenüber der Kontrolle.

und Schweißentwicklung erzielt. Im kaloriengleichen Zuckerversuch dagegen blieben die Verhältnisse fast normal. Dabei gelang der Versuch bei Plasmongabe viel rascher und besser als wie bei reiner Fleisch- und Käsenahrung; es wird dies mit den verschiedenen Resorptionsverhältnissen erklärt.

3. Unter Vernachlässigung des respiratorischen Quotienten wird die insensible Perspiration berechnet: sie ist im Eiweißversuch gegenüber dem Zuckerversuch wesentlich gesteigert.

Damit scheint uns die Theorie der dynamischen Entstehung der Eiweißhyperthermie noch weiter gefestigt zu sein.

IV.

Aus der Medizinischen Klinik in Heidelberg.

Über den Chloraustausch zwischen den roten Blutkörperchen und der umgebenden Lösung.

III. Mitteilung: Der Einfluß der H-Ionenkonzentration auf den Austausch.

Von

W. Burger.

(Eingegangen am 17. XII. 1924.)

In früheren Untersuchungen über den Chloraustausch zwischen roten Blutkörperchen und der umgebenden Lösung hatte Siebeck[1]) nachgewiesen, daß sich das Chlor auf rote Blutkörperchen und Serum etwa im Verhältnis 1 : 2 verteilt und daß dieses Verhältnis sich auch dann einstellt, wenn man an Stelle des Serums blutisotonische Natrium-Sulfatlösungen nimmt. Weiterhin hatte Siebeck[2]) die Beeinflussung des Chloraustausches durch bestimmte Narkotika festgestellt. Es wurde dabei beobachtet, daß indifferente Narkotika in den gleichen Konzentrationen, in denen sie die Oxydationsprozesse unterdrücken, auch die Chlorbewegung aus den Zellen hemmen und darauf hingewiesen, daß Warburg[3]) bei Zusatz solcher Narkotika zu Hefepreßsaft, wenn die Gärung gehemmt wurde, eine Flockung nachgewiesen hat.

In Weiterführung dieser Versuche sollte der Einfluß von Lösungen mit verschiedener H-Ionenkonzentration auf den Chloraustritt aus roten Blutkörperchen festgestellt werden. Denn die H-Ionenkonzentration ist für den Ablauf kolloidchemischer Vorgänge von einiger Bedeutung; ich erinnere nur daran, daß Flockungsvorgänge

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1919, Bd. 85. S. 214.
2) Ebenda 1922, Bd. 95, S. 93.
3) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1912, Bd. 144, S. 465.

in kolloidalen Lösungen durch verschiedene H-Ionenkonzentration beeinflußbar sind.

Die Methode, mit der gearbeitet wurde, war im Prinzip die gleiche, wie in den vorangegangenen Untersuchungen. Ein gemessenes Volumen Blutkörperchen wurde in blutisotonischen Phosphatlösungen mit verschiedener H-Ionenkonzentration suspendiert, die Suspensionen eine bestimmte Zeit bewegt, zentrifugiert, die Lösung abpipettiert und ihr Chlorgehalt analysiert. Der direkte analytische Nachweis des Chlors hat im Gegensatz zu der elektrischen Methode den Vorteil der unbedingten Sicherheit des Stofflichen. Andererseits fallen wohl sicher geringe Ausschläge innerhalb der Versuchsfehlergrenze und werden deshalb nicht erfaßt.

Um die Versuchsbedingungen möglichst den normalen Aziditätsverhältnissen des Blutes anzupassen, andererseits aber doch gut verwertbare Ausschläge zu erhalten, zeigte sich ein Arbeiten mit blutisotonischen Gemischen aus primären und sekundären Natriumphosphaten mit den Wasserstoffzahlen 6,7 und 7,3, die mittelst der Indikatorenmethode von Michaelis festgestellt wurden, geeignet. Es wurden stets Parallelversuche mit verschiedenen Lösungen angestellt und zwar wurde so vorgegangen, daß 5 ccm Blutkörperchen in 20 ccm Lösung suspendiert wurden.

Die Versuche ergaben, daß nach $^1/_2$ Stunde in das saure Phosphat weniger Chlor ausgetreten ist als in das alkalische Phosphat.

Um festzustellen, ob die verminderte Chlorabgabe auf einer Hemmung der Diffusion oder auf einer Verschiebung des Gleichgewichtes beruhe, mußten Versuche von längerer Dauer angestellt werden. Nach 4 Stunden war in dem saueren Phosphat ebensoviel Chlor nachzuweisen wie in dem alkalischen Phosphat. Darnach ist eine einfache Hemmung der Chlordiffusion anzunehmen. Es war aber im Ablauf des Chloraustausches stets festzustellen, daß der Chlorgehalt des saueren Phosphats, in das zunächst weniger Chlor übertritt, zu einem gewissen Zeitpunkt, etwa nach 2 Stunden, den des alkalischen Phosphats erreicht und ihn noch ein wenig übersteigt. Der Gleichgewichtszustand wird in beiden Gemischen etwa 1—2 Stunden später erreicht. Ich führe folgende Tabellen an:

I. Chlorgehalt der Lösung in $^1/_{100}$ n $AgNO_3$ nach:

	15 Minuten	30 Minuten	1 Stunde	2 Stunden
Ph 6,7	2,33	3,65	4,45	4,95
Ph 7,3	3,41	4,23	4,73	4,81

II. Chlorgehalt der Lösung in $^1/_{100}$ n $AgNO_3$ nach:

	2 Stunden	4 Stunden	6 Stunden
Ph 6,7	5,73	6,29	6,25
Ph 7,3	5,56	6,29	6,32

Während die Blutkörperchen im alkalischen Phosphat zunächst ziemlich rasch den größten Teil des überhaupt austretenden Chlors abgeben, lassen sie im saueren Phosphat das Chlor anfänglich langsamer austreten. Dann wird der Chloraustritt aus sauerem vorübergehend rascher als aus alkalischem Phosphat; im letzten Teil des Austausches verhalten sich beide ziemlich gleich.

Es wurde weiter untersucht, wie sich die Blutkörperchen verhalten, wenn ihre Struktur zerstört wird. Zu diesem Zwecke wurden die Blutkörperchen mit Kohlensäureschnee vereist und wieder aufgetaut und dann in den Phosphatgemischen suspendiert. Die Analysen der Lösungen zeigten, daß in das sauere, wie in das alkalische Phosphat nach 15 Minuten gleich viel Chlor übergetreten war und daß sich der Chlorgehalt der Lösungen bei länger dauernden Versuchen nicht mehr veränderte. Die Wirkung verschiedener H-Ionenkonzentration ist also bei den in ihrer Struktur geänderten Blutkörperchen aufgehoben.

Eine Reihe von Versuchen hatte die Frage der Beeinflußbarkeit der Chlordiffusion durch Peptonzusätze zum Gegenstand. Es wurde dabei so vorgegangen, daß blutisotonischen Natriumsulfatlösungen 1—0,01%iges Pepton zugesetzt wurde und hierin wiederum die Blutkörperchen suspendiert wurden. Bei Bestimmung der in die Lösungen ausgetretenen Chlormenge nach bestimmten Zeiten waren verwertbare Unterschiede nicht festzustellen.

Um den Einfluß verschiedener Kationen und Anionen auf die Chlordiffusion zu prüfen, wurden Blutkörperchen in isotonische Lösungen von Na-, K- und Ca-Nitrat, sowie Na- und K-Sulfat gebracht und das ausgetretene Chlor nach $^1/_2$ Stunde bestimmt. Hierbei ergab sich, daß in die Nitrate erheblich mehr Chlor ausgetreten war wie in die Sulfate; bei den Nitraten und Sulfaten mit verschiedenen Kationen war eine Änderung in der Diffusion nicht nachzuweisen. Ein Einfluß der Kationen auf die Durchlässigkeit der roten Blutkörperchen, wie sie Wiechmann[1]) für das Bromanion durch Calcium festgestellt hat, war bei dieser Versuchsanordnung nicht nachzuweisen.

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 189, S. 109.

Doch war festzustellen, daß der Gleichgewichtszustand zwischen Blutkörperchen und umgebender Lösung in Nitraten viel schneller erreicht wird als wie in Sulfat- bzw. Phosphatlösungen. Schon nach 10 Minuten ist alles aus den Blutkörperchen austretende Chlor in die Nitratlösung übergegangen, während der Ausgleich in Sulfatlösungen erst nach 3—4 Stunden und in Phosphatlösungen nach 4—5 Stunden erreicht ist. Ich möchte hier daran erinnern, daß Overton[1]) anführt, daß die Pflanzenzellen für Nitrate viel leichter durchlässig sind als für Sulfate und Phosphate.

Belege.

Methoden.

Chloranalyse in den Lösungen nach Rusznyak[2]); im Blutkörperchenbrei und in den Lösungen, in welchen hämolysierte Blutkörperchen suspendiert, nach folgender Methode, die zwar mühsam ist, sich aber sehr gut bewährt hat: 1 ccm Blutkörperchenbrei bzw. 5 ccm Lösung werden mit etwas Natron (1 Stückchen Natriumhydroxyd in bazillis) in einem Platintiegel eingedampft und unter Zugabe von etwas Salpeter vorsichtig verascht; der Rückstand wird in heißem Wasser gelöst, in einen Kolben übergespült, gekocht (zur Entfernung von Cyanverbindung), abgekühlt, mit Salpetersäure angesäuert und nach Volhard titriert. Es werden stets Doppelanalysen ausgeführt.

Beschreibung eines Versuches: Blutentnahme aus der Armvene; Zusatz von $^1/_4$ Volumen 2%iger Natrium-Zitratlösung; nach Schütteln wird zentrifugiert und der größte Teil des Plasmas abpipettiert. Der Blutkörperchenbrei wird gründlich an der Luft geschüttelt; in die Zentrifuge passende, mit eingeschliffenem Stöpsel verschließbare Gläschen von etwa 50 ccm Inhalt werden gerichtet; in jedes werden 5 ccm Blutkörperchenbrei und dann 20 ccm der betreffenden Lösung abgemessen; z. B. Glas 1 und 2 Phosphat Ph 6,7, Glas 3 und 4 Phosphat Ph 7,3.

Die Gläschen werden sorgfältig verschlossen und nach kurzem Durchschütteln auf eine Scheibe gesteckt, die rotiert. Nach $^1/_2$ Stunde werden Glas 1 und 3, nach 1 Stunde Glas 2 und 4 (ohne Stöpsel) zentrifugiert, die Lösungen abpipettiert, je 2×5 ccm (Doppelanalyse) zur Chlorbestimmung.

Beispiele.

Verhalten der Chlorbewegung.

Phosphatlösung Ph 6,7 und Ph 7,3. 5 ccm Lösung verbrauchten $^1/_{100}$ n $AgNO_3$ nach:

1) Vgl. Nagels Handbuch d. Physiol. 1907, Bd. 2, S. 825.
2) Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 114, S. 23.

	15 Minuten	30 Minuten	1 Stunde	2 Stunden
Ph 6,7	2,55	3,95	4,70	5,82
Ph 7,3	4,03	4,55	5,07	5,75

5 ccm Lösung verbrauchten $^1/_{100}$ n $AgNO_3$ nach:

	2 Stunden	4 Stunden	6 Stunden
Ph 6,7	5,82	6,31	6,28
Ph 7,3	5,75	6,29	6,32

Versuche mit hämolysierten Blutkörperchen.

Glas 1 und 2 je 5 ccm Blutkörperchenbrei, mit Kohlensäureschnee vereist, aufgetaut. Phosphatlösung 20 ccm Ph 6,7 und 7,3 dazu. Glas 3 und 4 je 5 ccm Blutkörperchenbrei und Phosphatlösung 20 ccm Ph 6,7 und 7,3 dazu.

5 ccm Lösung verbrauchten $^1/_{100}$ n $AgNO_3$ nach:

		30 Minuten
Intakte Blutkörperchen . . .	Ph 6,7	4,25
	Ph 7,3	4,83
Hämolysierte Blutkörperchen	Ph 6,7	5,17
	Ph 7,3	5,11

5 ccm Lösung verbrauchten $^1/_{100}$ n $AgNO_3$ nach:

		15 Minuten	30 Minuten
Intakte Blutkörperchen . . .	Ph 6,7	3,20	3,87
	Ph 7,3	3,90	4,18
Hämolysierte Blutkörperchen	Ph 6,7	4,36	4,40
	Ph 7,3	4,30	4,35

Versuche mit Nitrat- und Sulfatlösungen.

5 ccm Lösung verbrauchten $^1/_{100}$ n $AgNO_3$ nach:

	15 Minuten	30 Minuten	1 Stunde	2 Stunden
Natriumsulfat	3,65	4,29	4,56	5,25
Natriumnitrat	5,19	5,11	5,17	5,18

5 ccm Lösung verbrauchten $^1/_{100}$ n $AgNO_3$ nach:

	4 Stunden
Natriumnitrat. .	6,48
Natriumsulfat. .	6,50
Natriumphosphat	5,74

Versuche mit Natrium-, Kalium- und Calciumlösungen.

5 ccm Lösung verbrauchten $^1/_{100}$ n $AgNO_3$ nach:

	20 Minuten
Natriumnitrat	5,70
Kaliumnitrat	5,73
Calciumnitrat	5.74

V.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Graz.
(Vorstand: Prof. Dr. Hermann Pfeiffer.)

Über den Einfluß von Kongorot auf die Vergiftung durch Pankreasautolysate.

Von
H. Pfeiffer und F. Standenath.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 25. XII. 1924.)

An dieser Stelle hat vor kurzem J. R. Petroff (1) darüber berichtet, daß es gelingt, die Kurarevergiftung des Frosches und des Hundes durch eine vorangehende, gleichzeitige oder nachfolgende, dabei parenterale Darreichung von Kongorot günstig zu beeinflussen, bzw. sie zu verhüten. Da wir schon früher (2) mit anderen elektronegativen Kolloiden — Pyrrholblau, Tusche, Ferrum saccharatum — Schutzwirkungen gegen eine nachfolgende Vergiftung durch Pankreasautolysate von der Bauchhöhle aus beobachtet hatten, so forderte die ausgezeichnete, von Petroff beobachtete Wirksamkeit des Kongorot dazu auf, seinen Einfluß auch auf die uns beschäftigenden Erkrankungen an der weißen Maus und am Meerschweinchen zu erproben.

Hinsichtlich der Versuchstechnik hielten wir uns, sowohl was die Darstellung der giftigen Autolysate und die Art ihrer Einbringung als auch was die Vorbehandlung mit dem Kolloide anlangt, genau an die in unseren früheren Arbeiten gemachten Angaben, so daß es genügt, darauf zu verweisen (2). Es wurden durchaus Vergiftungen gesetzt, die für die stets mitgeschickten, unvorbehandelten Kontrollen ausnahmslos in 3—6 Stunden tödlich verliefen. Einen Schutz haben wir als gegeben nur dann angenommen, wenn die Tiere dauernd überlebten. Da das Kongorot für die weiße Maus und erst recht für das Meerschweinchen wesentlich giftiger ist als für den Frosch, die

Lösungen schon nach mehrstündigem Stehen an Giftigkeit zunehmen, so benützten wir für die Vorbehandlung nur frisch bereitete 5 bis 0,5 ‰ige Lösungen, die in 0,86 %iger Kochsalzlösung, ohne zu erwärmen, hergestellt wurden. Wir haben ihre Wirkung in 95 Versuchen an 72 weißen Mäusen und 18 Meerschweinchen nach folgenden Gesichtspunkten untersucht:

1. Wirkung des intraperitoneal 24—48 Stunden vorher verabreichten Kongorot auf eine nachfolgende a) intraperitoneale, b) subkutane und c) intravenöse Trypsinvergiftung.

2. Wirkung des intravenös verabreichten Farbstoffes auf dieselben Formen einer 24—48 Stunden später gesetzten Vergiftung.

3. Wirkung des subkutan eingespritzten Kolloides unter sonst gleichen Bedingungen.

4. Wirkung einer intraperitonealen und intravenösen Vorbehandlung auf die tödliche Verbrühung, bzw. auf den Ablauf einer, durch beiderseitige Nephrektomie gesetzten Erkrankung.

Unsere Versuchsergebnisse sind — auszugsweise — die nachfolgenden:

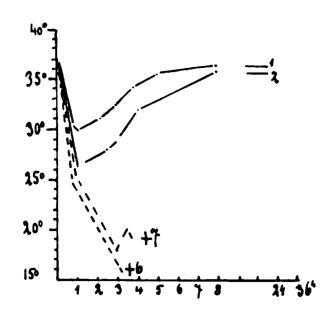
1. a) Intraperitoneale Darreichung von Kongorot, nachfolgende intraperitoneale Vergiftung, 17 Versuchstiere, 14 Kontrollen. Zwischen der Vorbehandlung und der Vergiftung liegt ein Zeitraum von 24 bis 48 Stunden.

Tabelle 1.

Zahl der Tiere	Kongorot in mg	Intervall in Stunden	Ausgang der Vergiftung
5	1,75 intraperitoneal	24	5 Tiere überleben dauernd.
3	1,2 »	48	3 » » »
2	1,0 »	24	2 » » »
3	0,9 »	24	3 » » »
1	0,6 »	24	1 Tier überlebt dauernd.
1	0,3 »	24	stirbt später als die Kontrollen.
1	0,1 »	24	» » » » »
1	0,05 »	24	stirbt zu gleicher Zeit wie die Kontrollen.
14	kein Kongorot	—	14 Tiere sterben in 3—6 Stunden.

Über den Ablauf der Vergiftung bei geschützten und nicht geschützten Tieren unterrichtet Kurve 1 (Versuch 14, Maus 1, 2 als vorbehandelte, Maus 6, 7 als Kontrolltiere). Sie zeigt, daß die mit Kongorot vorbehandelten Tiere auch nach dem Verhalten ihrer Körpertemperatur nur leicht erkranken und nach kurzer Zeit völlig

erholt sind, während die Vergleichstiere in der vierten Stunde bei 15° C Körperwärme zugrunde gehen.



Kurve 1. —— Tier 1, 2 vor 24 Stunden mit 1,75 mg Kongorot intraperitoneal vorbehandelt. --- Tier 6, 7 nicht vorbehandelt. Beide Gruppen mit 1,0 ccm Pankreasautolysat für je 20 Mausgramm intraperitoneal gespritzt. Die Werte der Ordinate geben das Verhalten der Körpertemperatur nach Celsius, jene der Abszisse die Stundenzahl nach der Vergiftung an.

Tabelle und Kurve lehren, daß eine intraperitoneale Vorbehandlung mit 1,75 — etwa 0,5 mg Kongorot vor einer tödlichen Trypsinvergiftung schützt.

Wie hochgradig dieser Schutz ist, geht u. a. daraus hervor, daß geschützte Tiere, auch mehrere Tage hintereinander mit an sich tödlichen Giftmengen vergiftet, überleben.

Die Versuche der vierten horizontalen Reihe der Tabelle, die mit bis zu 10 Minuten gekochten Kongorotlösungen angestellt wurden, lassen erkennen, daß im Gegensatze zu gleichsinnigen früheren Untersuchungen mit Eisenzucker höhere Hitzegrade die Wirksamkeit dieses Kolloides nicht aufheben.

Was die Dauer des Schutzes anlangt, so können wir übereinstimmend mit früheren gleichlautenden Erfahrungen an anderen sauren Kolloiden, sowie mit den Beobachtungen Petroffs mit Kongorot feststellen, daß intraperitoneal vorbehandelte und geschützte Tiere bis zu 20 Tagen nach der Vorbehandlung tödliche Vergiftungen, ohne wesentlichen Schaden zu nehmen, ertrugen.

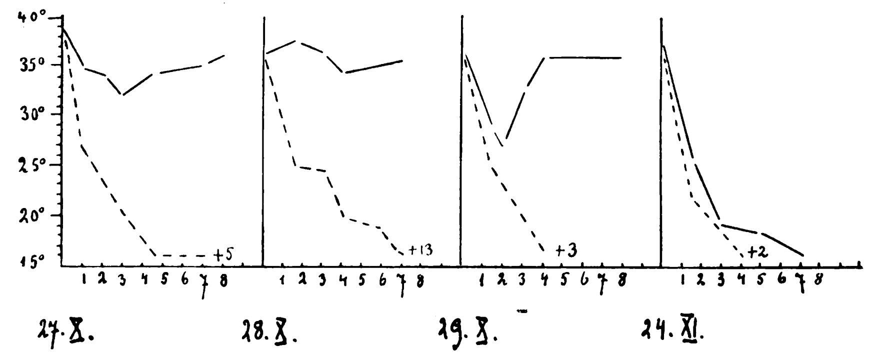
b) Intraperitoneale Darreichung von 1,2 mg Kongorot — nachfolgende subkutane Vergiftung. 3 Versuchstiere, 2 Kontrollen. Keines der Tiere war geschützt.

c) Intraperitoneale Darreichung von 1,2 mg Kongorot und intravenöse Einspritzung des Giftes. 3 Versuchstiere, 2 Kontrollen. Es ließ sich keinerlei Schutzwirkung nachweisen.

2. a) Intravenöse Vorbehandlung — intraperitoneale Vergiftung. 9 Versuchstiere, 6 Kontrollen. Zwischen der Vorbehandlung und der Vergiftung liegt ein Zeitraum von 24—48 Stunden. Ergebnis s. Tabelle 2.

Tabelle 2.

Zahl der Tiere	Kongorot in mg	Intervall in Stunden	Ausgang der Vergiftung
3	2,5	24	3 Tiere überleben dauernd.
1	0,8	24	1 Tier stark geschützt.
2	0,6	24	1 Tier überlebt dauernd.
1	0,3	24	Kein Schutz.
2	0,1	24	2 Tiere überleben.
6	kein Kongorot	—	6 Tiere sterben in 3—6 Stunden.



Kurve 2. —— Dasselbe Versuchstier vor der ersten Vergiftung mit 2,5 mg Kongorot intravenös vor 24 Stunden vorbehandelt. Erhält am 27., 28. und 29. X. sowie am 15. und 24. XI. 1924 je 1 ccm Pankreasautolysat intraperitoneal auf 20 Mausgramm. - - - Vier Kontrollmäuse mit denselben Mengen Pankreasautolysat vergiftet, nicht vorbehandelt. Werte der Ordinate und Abszisse s. Kurve 1.

Von der Vene aus durch Kongorot geschützte Tiere können, wie das Versuchsbeispiel der Kurve 2 zeigt, wiederholt in kurzer Zeit tödliche Vergiftungen, ohne wesentlichen Schaden zu nehmen, überstehen. Dieser Schutz durch 2,5 mg in die Blutbahn gespritzten Kongorots war noch nach 20 Tagen fast völlig erhalten, jedoch nach 29 Tagen geschwunden.

b) Die intravenöse Vorbehandlung mit je 1,2 mg Kongorot schützte auch nicht spurenweise gegen eine subkutan nachfolgende Vergiftung. 3 Versuchstiere, 2 Kontrollen.

c) Desgleichen konnte die intravenöse Vorbehandlung mit denselben Farbstoffen eine intravenös herbeigeführte Trypsinvergiftung nicht mildern. 3 Versuchstiere, 2 Kontrollen.

3. a) und b) Subkutan mit unserem Kolloide vorbehandelte Mäuse haben an Empfänglichkeit gegenüber einer intraperitonealen Injektion von Trypsin nichts eingebüßt (4 Versuchstiere, 3 Kontrollen), sind aber auch gegen eine Vergiftung von der Unterhaut, und zwar auch von der Stelle des Kongorotdepots aus voll empfindlich.

Ferner versuchten wir bei verschiedenen unvorbehandelten, durch Trypsin vergifteten Mäusen, ähnlich wie das Petroff bei der Kurarevergiftung des Frosches mit vollem Erfolge tat, durch intravenöse oder intraperitoneale Zufuhr von Kongorot eine im Gange befindliche Vergiftung zu mildern oder aufzuheben. Es ist uns das in keinem einzigen Falle gelungen.

Was endlich die Wirkung des Kongorots auf den Verlauf einer tödlichen Verbrühung und beiderseitiger Nephrektomie des Meerschweinchens anlangt, so starben die teils intravenös, teils intraperitoneal vorbehandelten Versuchstiere (8, bzw. 5 vorbehandelte Tiere mit 2, bzw. 3 Kontrollen) zu gleicher Zeit wie die nicht behandelten. Irgend eine Schutzwirkung läßt sich also hier, ganz ebenso wie wir das seinerzeit auch bei Pyrrholblau, Eisenzucker und Tusche gesehen hatten, durch die Behandlung mit Kongorot nicht erzielen.

Da wir in unserer ersten Arbeit bestimmte Beziehungen zwischen der Stapelung der sauren Kolloide namentlich in den Retikuloendothelien des Peritoneums und des großen Netzes wahrgenommen hatten, so schenkten wir auch dem mikroskopischen Verhalten eingespritzten Kongorots bei unseren Versuchstieren besondere Beachtung. Ein »Hochtreiben« der Tiere durch zahlreiche Einspritzungen des Farbstoffes gelang uns weder bei unseren Mäusen, noch bei den Meerschweinchen. Die Tiere starben nach der 2.—3. Vorbehandlung. Deshalb mußten wir uns auch in fast allen Versuchen mit einer einmaligen Injektion des Kolloides begnügen. Was seine Ausscheidung anlangt, so erscheint es schon nach mehreren Stunden in dem Stuhle, auch in der Galle, was an der bezeichnenden Rotfärbung ohne weiteres zu erkennen ist. Im Harne haben wir niemals Farbstoff angetroffen. Doch mag es sein, daß er hier Veränderungen erleidet, die seinen unmittelbaren Nachweis vereiteln.

Bei der Sektion von mit größeren Mengen Kongorot gespritzten Tieren fällt nach subkutaner oder intraperitonealer Darreichung besonders eine starke Rotbraunfärbung um die Einstichstelle, sowie der umliegenden Teile auf, ohne daß es hier zu einer wesentlichen Spei-

cherung der angrenzenden Ortshistiocyten käme. Nach Einspritzung in die Venen ist in der Regel auch die Haut erkennbar rot verfärbt. Vor allem aber fällt die lachsrote Färbung der Muskeln auf, die, auch von der Umgebung des Injektionsortes abgesehen, weitaus am stärksten von allen Geweben des Maus- und namentlich auch des Meerschweinchenkörpers gefärbt sind. Auch nach intravenöser Einspritzung ist diese Bevorzugung der quergestreiften Muskulatur sehr auffallend. Untersucht man sie jedoch auf Speicherung des Farbstoffes in den Histiocyten, so fehlt eine solche völlig. Die eigentümliche Färbung läßt sich vielmehr auf eine gleichmäßige Durchtränkung der Bindegewebsfasern mit dem gelösten Farbstoffe zurückführen, während die Muskelfasern unter dem Mikroskope keine Verfärbung erkennen lassen. Auch sonst haben wir niemals eine nennenswerte Speicherung des Retikuloendothels (Zupfpräparate und Gefrierschnitte) selbst nicht der Leber, der Milz und der Lungen wahrgenommen. Nur nach der Einspritzung reichlicher Farbstoffmengen in den Peritonealsack fanden wir die Histiocyten des großen Netzes mit spärlichen rostfarbenen Körnchen von Kongorot gelegentlich beladen. Nach intravenöser Einspritzung sahen wir — trotz reichlicher Diffusfärbung des Bindegewebes in der Muskulatur — überhaupt keine Speicherung innerhalb der von uns gewählten Versuchszeiten eintreten.

Aus dem im vorstehenden geschilderten läßt sich zusammenfassend feststellen:

1. Kongorot schützt sowohl von der Bauchhöhle als auch von der Blutbahn aus in vorzüglicher Weise gegen eine nachfolgende Vergiftung mit Pankreasautolysat, wenn diese vom Peritonealsacke aus gesetzt wird. Der Schutz hält wochenlang an.

2. Das Kolloid ist wirkungslos gegen jede Form der Autolysatvergiftung, wenn es vorher in das Unterhautzellgewebe gespritzt wird. Dies ist um so auffallender, als es hier nicht etwa wie andere elektronegative Kolloide (Tusche, Eisenzucker) ausflockt, sondern eine hohe Durchdringungsfähigkeit besitzt, rasch resorbiert und ausgeschieden wird.

3. Gegenüber der intravenösen Darreichung des Autolysates konnte weder bei Vorbehandlung von der Bauchhöhle, noch von der Blutbahn aus ein Schutz beobachtet werden.

4. Gegen eine in Gang befindliche Vergiftung schützte nachgespritztes Kongorot weder vom Peritoneum, noch von der Blutbahn aus.

5. Der unter 1. angegebene Schutz durch Kongorot wurde beobachtet, ohne daß etwa nach intravenöser Vorbehandlung eine

nennenswerte Stapelung des Kolloides im Retikuloendothel (Speicherzellensystem für saure Kolloide) eingetreten wäre.

Während also unsere Beobachtungen der Gruppe 1 mit jenen von J. R. Petroff bei der Kurarevergiftung des Frosches und des Hundes völlig übereinstimmen, zeigt das Versagen des Kongorots für die Pankreasautolysatvergiftung unter anderen, von Petroff gleichfalls gegen das Kurare als wirksam gefundenen Versuchsbedingungen, daß hier sehr wesentliche Unterschiede bestehen. Da Petroff nicht nur am Kaltblüter, sondern auch am Hunde gearbeitet hat und hier die gleichen Erfahrungen machen konnte, so spricht das dafür, daß die zutage getretenen Unterschiede weniger auf Verschiedenheiten der verwendeten Tierart als auf solche der untersuchten Giftwirkungen zurückgeführt werden müssen. Auf den Mechanismus dieser Schutzwirkung, der von Petroff am Ende seiner Arbeit erörtert wird, soll heute nicht eingegangen werden. Es sei nur schon jetzt folgendes festgestellt: So enge auch die Beziehungen sind, die zwischen Stapelung des Retikuloendothels der Bauchhöhle mit Pyrrholblau, Tusche und Eisenzucker und der Schutzwirkung gegen Autolysatvergiftung früher von uns beobachtet wurden, so beweisen die vorliegenden Versuche, daß Schutzwirkungen durch saure Kolloide auch ohne eine Ausflockung dieser Stoffe im Speicherzellensystem auftreten können.

Literatur.

1. J. R. Petroff, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1924, Bd. 103, Hft. 3/4, S. 196. — 2. H. Pfeiffer und F. Standenath, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 37, Hft. 3—6, S. 184.

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Ausscheidung der stereo-isomeren Kokaine im Harn und ihre Beziehung zur Toxizität.

Von

Erich Gruhn.

(Eingegangen am 26. I. 1925.)

Den Untersuchungen Willstätters verdanken wir die Darstellung der Isomeren des Kokains. Für den Pharmakologen ist damit die Möglichkeit gegeben, an dieser Gruppe die Bedeutung intramolekularer Konstitutionsunterschiede auf den pharmakologischen Wirkungscharakter zu prüfen. R. Gottlieb hat bereits diese Substanzen hinsichtlich ihrer lokalanästhetischen und toxischen Wirkungen miteinander verglichen; dabei ergab sich, daß im allgemeinen die Zugehörigkeit zu einer sogenannten Pseudoreihe die Anästhesie begünstigt. Dagegen erwiesen sich sowohl in der Normal- wie in der Pseudoreihe, die rechtsdrehenden Verbindungen bei subkutaner Injektion als wesentlich ungiftiger als die linksdrehenden. Da dieser Unterschied der Giftwirkung aber bei intravenöser Injektion verschwand, so war zu schließen, daß er mit dem Verhalten im Stoffwechsel, d. h. mit der besseren Endgiftbarkeit der rechtsdrehenden Verbindungen zusammenhängt. Gottlieb hielt es danach für wahrscheinlich, daß die D-Verbindungen leichter zerstört werden. War diese Vermutung richtig, so müssen die rechtsdrehenden Verbindungen in geringerem Maße zur Ausscheidung kommen. Als Ausscheidungsorgan kommt für diese Verbindungen die Niere in Frage. Zur experimentellen Bestätigung dieser Annahme habe ich daher die quantitative Bestimmung der Ausscheidungsverhältnisse der verschiedenen Kokainisomeren im Harn vorgenommen.

Zur quantitativen Bestimmung der Kokaine im Harn wurde von W. Biehler im hiesigen Institut eine Methode ausgearbeitet, die auf dem Stasschen Ätherausschüttelungsverfahren des Alkaloids und der nachträglichen Titration der freien Base im Sinne der Alkalimetrie beruht.

Der filtrierte und gemessene Katzenharn wird in einem Schüttelttrichter durch Zusatz etwa des halben Volumens gesättigter Natriumbikarbonatlösung alkalisch gemacht und mit einer nicht zu kleinen Äthermenge kräftig ausgeschüttelt, wobei die freie Alkaloidbase praktisch vollständig in den Äther übergeführt wird. Dies wird noch zweimal mit frischem Äther wiederholt und der alkaloidhaltige Äther in einem zweiten Schütteltrichter, in dem sich etwa 50 ccm destilliertes Wasser befinden (Waschtrichter), gesammelt.

Die Trennung des Harns und Äthers wird zuweilen dadurch gestört, daß sich aus beiden eine mehr oder minder starke Masse an der Grenzschicht bildet. Es tritt dies besonders stark in Erscheinung, wenn der Harn mit Speichel verunreinigt ist (manche Katzen bekommen nach der Injektion starken Speichelfluß). Ist durch längeres Stehenlassen keine genügende Trennung eingetreten, so zentrifugiert man die Gallerte etwa 15 Minuten bei höchster Tourenzahl. Die Trennung wird hierdurch schon ziemlich vollkommen, und man kann den Rest des Äthers durch vorsichtiges Pressen der Gallerte auf einem mit Äther angefeuchteten Filter trennen.

Die störende Gallertbildung kann durch einen Überschuß von Äther fast ganz vermieden werden. Da diese Gallerte stark alkalisch gemachten Harn enthält, muß sie sorgfältig getrennt werden, weil sie sonst die später folgende Titration stören würde.

Der im Waschtrichter gesammelte Äther wird durch Umschwenken, das noch zweimal mit frischem Wasser wiederholt wird, von den in ihm gelösten alkalischen Harnresten befreit. Die vereinigten Waschwässer werden noch mit 20—30 ccm frischem Äther ausgeschüttelt, der dann dem übrigen zugefügt wird. Der zweite Schütteltrichter enthält also jetzt alle etwa kokainhaltigen Äthermengen. Zu diesem Äther gibt man 10 ccm n/20 Salzsäure, schüttelt kurz um, führt die Säure in einen Erlenmeierkolben über und wäscht noch zweimal mit frischem Wasser nach. Durch diesen Handgriff geht das in Äther unlösliche Alkaloidsalz in die wässerige Phase über. Der Äther kann wieder verwendet werden. Der in dem säurehaltigen Wasser gelöste Äther wird durch gelindes Erwärmen im Wasserbad ausgetrieben, da er den Indikatorumschlag bei der nachfolgenden Titration stört. Nach dem Erkalten wird mit n/20 Natronlauge und Methylrot als Indikator zurücktitriert. Die Differenz in Kubikzentimeter $\times$ 17,0 gibt die gefundene Menge Kokainum hydrochloricum in Milligramm an. (Die Zahl ergibt sich aus dem Molekulargewicht des Kokains.)

Zur Prüfung der Methode wurden entsprechende Vorversuche angestellt, bei denen eine bekannte Kokainmenge dem Harn zugesetzt und nach kurzer Zeit bestimmt wurde. Die Methode erwies sich als

hinreichend zuverlässig, die Fehlergrenze betrug 1—3 %. Bei 24stündigem Stehen ergab sich ein Defizit von 10 %. In der zweiten Hälfte der Versuche kontrollierte ich die Resultate außerdem noch durch die qualitative Alkaloidreaktion mit Lugolscher Lösung. Das in den Hauptversuchen im Harn gefundene Alkaloid kann natürlich, wenigstens zum Teil, auch Ekgonin sein, wodurch sich die gefundenen Werte nicht ändern. Denn es werden nur Säureäquivalente bestimmt und aus einem Molekül Kokain entsteht ein Molekül Ekgonin, so daß streng genommen nur nachgewiesen wird, ob und wie weitgehend die Kokaine im Tierkörper zerstört werden.

Die Kokaine wurden den Katzen als salzsaure Salze in 4 %iger Lösung subkutan injiziert in einer Dosis von 15—18 mg pro Kilogramm Tier. Bei L-Kokain traten bei dieser Dosis öfters Krämpfe auf. Wurde von den rechtsdrehenden Formen nichts oder sehr wenig ausgeschieden, so wurde die doppelte oder dreifache Menge gegeben. Der nächste Versuch wurde immer erst eingeleitet, wenn vom vorhergehenden sich kein Kokain mehr im Harn fand; dies war meistens nach 24 Stunden der Fall, so daß gewöhnlich jeden zweiten Tag immer das Präparat wechselnd injiziert werden konnte. Um eine gegenseitige Beeinflussung der Isomeren in bezug auf die Ausscheidung als Fehlerquelle auszuschließen, wurde in Parallelversuchen von Katze 3 an immer bei dem einen Tier mit der linksdrehenden, bei dem anderen mit der rechtsdrehenden begonnen.

An Katze 1 wurde versucht, alle vier Isomeren zu vergleichen, doch erwies sich dies als unzweckmäßig, da es lange Versuchsreihen am selben Tier erforderte und es sich zeigte, daß die Ausscheidung im Laufe der Versuche abnahm. Katze 2 diente zur Vergleichung der linksdrehenden Verbindung der Normalreihe mit der linksdrehenden der Pseudoreihe, doch erwies sich L-Pseudokokain als zu giftig, um in größeren Dosen gegeben zu werden. Es wurde deshalb bei den späteren Versuchen auf L-Pseudokokain verzichtet und nur die drei anderen Formen injiziert. Beide Tiere waren übrigens im Gegensatz zu den folgenden schon sechs Wochen vorher zu ähnlichen Versuchen verwandt worden. Die Versuche an Katze 3 und 4 sind Parallelversuche zur Vergleichung der Normalreihe L- und D-Kokain und zeigen übereinstimmende eindeutige Ergebnisse. An Katze 4, 6 und 7 sollte in erster Linie L-Normalkokain und das rechtsdrehende Isomer der Pseudoreihe verglichen werden, weil ihr Verhalten praklisch am wichtigsten ist, es wurde dann noch das rechtsdrehende Isomere der Normalreihe gegeben, um so beide Vergleichungsmöglichkeiten zu haben.

Um den Katzen größere Kokainmengen beizubringen, wurde in weiteren Versuchen das Alkaloid in refrakta dosi gegeben, und zwar wurden 6 mg pro Kilogramm Tier alle 10 Minuten subkutan injiziert, bis Vergiftungssymptome wie Seitenlage oder Krämpfe auftraten. Bei diesen Katzen wurde neben L-Normalkokain und D-Pseudokokain auch Tutokain geprüft. An jedem Tier wurde mit einem anderen der drei Präparate begonnen, um die Steigerung der Empfindlichkeit als Fehlerquelle auszuschließen.

Da die früheren Versuche zeigten, daß nur geringe Mengen ausgeschieden werden, wurden jetzt n/100 Lösungen zur Titration verwandt, wodurch sich der Umrechnungsfaktor entsprechend von 17,0 auf 3,4 für 1 ccm verringert; für Tutokain beträgt er 2,867.

Katze 8 ging nach sechs, Katze 9 schon nach fünf Spritzen L-Kokain unter heftigen Krämpfen zugrunde, obwohl nur bis zum Beginn der Krämpfe gespritzt wurde. Die anderen Tiere erhielten nur vier Spritzen L-Kokain und bekamen darauf leichte bis mittelschwere Krämpfe, erholten sich aber bald. Von D-Pseudokokain wurde rund die doppelte Dosis vertragen, während Tutokain etwas giftiger wirkte als D-Pseudokokain. Dieser Unterschied in der Giftigkeit der beiden letztgenannten Präparate ist zwar nicht groß, aber deutlich vorhanden (Katze 10 96 mg Tutokain gegen 112 mg D-Pseudokokain, Katze 11 105 mg Tutokain gegen 171 mg Pseudokokain, Katze 12 72 mg Tutokain gegen 84 mg D-Pseudokokain).

Die Ausscheidung von L-Normal- und D-Pseudokokain im Harn war trotz größerer Dosis viel geringer, da der Tierkörper bei der fraktionierten Darreichung mehr Zeit zur Zerstörung hatte. Es war dies besonders eindrucksvoll an Katze 11 mit D-Pseudokokain, es hielt sich hier von der sechsten bis zehnten Spritze Vergiftung und Endgiftung die Wage. Während von D-Pseudokokain gar nichts und von L-Kokain nur wenige Milligramm ausgeschieden wurden, fand sich Tutokain zu etwa 20% der injizierten Menge im Harn wieder und konnte noch nach drei bis vier Tagen in geringen Mengen nachgewiesen werden.

Daß L-Kokain in alkalischem Harn durch längeres Stehen zum Teil zerstört wird, beeinflußt die Versuche nur insoweit, als die gefundenen L-Kokainmengen zu gering wären und der Unterschied gegenüber wiedergefundenem Pseudokokain scheinbar geringer wird; D-Pseudokokain wird, wie entsprechende Versuche zeigten, durch Stehen im Harn weit geringer zerstört als L-Kokain.

Versuchsprotokolle.

Katze 1.

3000 g Gewicht.

Datum	L-Kokain Einfuhr in mg	L-Kokain Ausfuhr in mg	L-Kokain Ausfuhr in %	D-Kokain Einfuhr in mg	D-Kokain Ausfuhr in mg	D-Kokain Ausfuhr in %	L-Pseudokokain Einfuhr in mg	L-Pseudokokain Ausfuhr in mg	L-Pseudokokain Ausfuhr in %	D-Pseudokokain Einfuhr in mg	D-Pseudokokain Ausfuhr in mg	D-Pseudokokain Ausfuhr in %	Bemerkungen
11. II.	48	14,3	28	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Krämpfe (16 mg pro Kilogramm)
13. II.	—	—	—	48	1,7	3,4	—	—	—	—	—	—	—
14. II.	—	—	—	96	5,1	5,3	—	—	—	—	—	—	32 mg pro Kilogramm
18. II.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	48	0	0	—
19. II.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	96	2,0	2,1	—
21. II.	—	—	—	—	—	—	24	Spur?	—	—	—	—	Erbrechen (8 mg pro Kilogramm)
25. II.	24	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
26. II.	48	2,9	6,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Speichelfluß
28. II.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	144	0	0	Krämpfe (48 mg pro Kilogramm)
3. III.	—	—	—	144	3,8	2,6	—	—	—	—	—	—	—
6. III.	48	1,0	2,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Erbrechen, Harn durch Speichel verunreinigt.

Katze 2.

2960 g Gewicht.

Datum	L-Kokain Einfuhr in mg	L-Kokain Ausfuhr in mg	L-Kokain Ausfuhr in %	D-Kokain Einfuhr in mg	D-Kokain Ausfuhr in mg	D-Kokain Ausfuhr in %	L-Pseudokokain Einfuhr in mg	L-Pseudokokain Ausfuhr in mg	L-Pseudokokain Ausfuhr in %	D-Pseudokokain Einfuhr in mg	D-Pseudokokain Ausfuhr in mg	D-Pseudokokain Ausfuhr in %	Bemerkungen
18. II.	—	—	—	—	—	—	24	1,7	6,8	—	—	—	8 mg pro Kilogramm
20. II.	24	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25. II.	48	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16 mg pro Kilogramm
26. II.	—	—	—	—	—	—	48	0	0	—	—	—	wegen starker Krämpfe 2 g Urethan
5. III.	—	—	—	96	0	0	—	—	—	—	—	—	32 mg pro Kilogramm

Bei Versuch am 26. II. wegen des Urethanschlafes erste Harnportion erst nach über 24 Stunden. Da das Tier krank, wurde es nicht weiter benutzt.

Katze 3.
2150 g Gewicht.

Datum	L-Kokain			D-Kokain			D-Pseudokokain			Bemerkungen
	Einfuhr	Ausfuhr		Einfuhr	Ausfuhr		Einfuhr	Ausfuhr		
	in mg	in mg	in %	in mg	in mg	in %	in mg	in mg	in %	
10. III.	32	1,7	5,1	—	—	—	—	—	—	15 mg pro Kilogramm, zweite Harnportion verloren
12. III.	—	—	—	32	0,5	1,5	—	—	—	—
14. III.	32	4,3	13,0	—	—	—	—	—	—	—
16. III.	—	—	—	32	0,3	0,9	—	—	—	—

Katze 4.
2800 g Gewicht.

Datum	L-Kokain			D-Kokain			D-Pseudokokain			Bemerkungen
	Einfuhr	Ausfuhr		Einfuhr	Ausfuhr		Einfuhr	Ausfuhr		
	in mg	in mg	in %	in mg	in mg	in %	in mg	in mg	in %	
10. III.	—	—	—	48	1,0	2,0	—	—	—	17 mg pro Kilogramm
12. III.	48	6,8	13,7	—	—	—	—	—	—	—
14. III.	—	—	—	48	1,5	3,0	—	—	—	—
16. III.	48	8,2	16,5	—	—	—	—	—	—	—

Katze 5.
3870 g Gewicht.

Datum	L-Kokain			D-Kokain			D-Pseudokokain			Bemerkungen
	Einfuhr	Ausfuhr		Einfuhr	Ausfuhr		Einfuhr	Ausfuhr		
	in mg	in mg	in %	in mg	in mg	in %	in mg	in mg	in %	
29. IV.	56	1,6	3,1	—	—	—	—	—	—	14,7 mg pro Kilogramm
5. V.	72	12,7	17,6	—	—	—	—	—	—	18 mg pro Kilogramm, leichte Krämpfe
7. V.	—	—	—	—	—	—	72	0,8	1,2	Atembeschleunigung
9. V.	—	—	—	72	2,7	3,7	—	—	—	Qualitative Reaktion —
12. V.	72	4,5	6,4	—	—	—	—	—	—	» » +
14. V.	—	—	—	—	—	—	136	2,1	1,5	38 mg pro Kilogramm, starke Krämpfe, 3 g Urethan
20. V.	—	—	—	136	1,7	1,2	—	—	—	Harn mit Kot verunreinigt, filtriert

Katze 6.
2400 g Gewicht.

Datum	L-Kokain			D-Kokain			D-Pseudokokain			Bemerkungen
	Einfuhr	Ausfuhr		Einfuhr	Ausfuhr		Einfuhr	Ausfuhr		
	in mg	in mg	in %	in mg	in mg	in %	in mg	in mg	in %	
29. IV.	—	—	—	—	—	—	40	0	0	16,6 mg pro Kilogramm
1. V.	40	2,9	7,2	—	—	—	—	—	—	Qualitative Reaktion +
5. V.	—	—	—	40	0	0	—	—	—	» » —
7. V.	—	—	—	—	—	—	80	?	?	33 mg pro Kilogramm, sehr heftige Krämpfe, nach 40 Minuten tot

Da die Krämpfe sehr bald nach der Injektion einsetzten, ist es nicht unwahrscheinlich, daß ein kleines Gefäß angestochen oder teilweise in die Muskulatur injiziert wurde.

Katze 7.
2500 g Gewicht.

Datum	L-Kokain			D-Kokain			D-Pseudokokain			Bemerkungen
	Einfuhr	Ausfuhr		Einfuhr	Ausfuhr		Einfuhr	Ausfuhr		
	in mg	in mg	in %	in mg	in mg	in %	in mg	in mg	in %	
7. V.	—	—	—	—	—	—	48	0	0	19 mg pro Kilogramm
9. V.	48	6,6	13,7	—	—	—	—	—	—	Qualitative Reaktion +
12. V.	—	—	—	48	1,1	2,3	—	—	—	» » sehr schwach +
14. V.	—	—	—	—	—	—	96	1,7	1,8	10 Minuten starke Krämpfe, dann Erholung
20. V.	48	4,3	8,6	—	—	—	—	—	—	Mittelstarke Krämpfe
22. V.	—	—	—	96	1,7	1,8	—	—	—	38 mg pro Kilogramm, Qualitative Reaktion schwach +

Katze 8.

2200 g Gewicht.

1. VII. 1924. 6 mg pro Kilogramm L-Kokain alle 10 Minuten.

Nach der 6. Spritze Seitenlage, nach 7 Minuten Beginn der Krämpfe, die immer heftiger werden, nach 1 Stunde tot.

Katze 9.

2200 g Gewicht.

2. VII. 1924. 6 mg L-Kokain pro Kilogramm alle 10 Minuten.

Nach der 2. Spritze Erbrechen, nach der 5. Seitenlage, nach 7 Minuten erster Krampfanfall, Krämpfe werden immer heftiger, nach $1^3/_4$ Stunden tot.

Katze 10.

2000 g Gewicht.

4. VII. 1924. 6 mg L-Kokain pro Kilogramm alle 10 Minuten.

(Hat am 30. VI. 8 Spritzen Tutokain bekommen.)

1. Spritze 5^h 25′ p. m.
2. » 5^h 35′ » »
3. » 5^h 45′ » »
4. » 5^h 55′ » »
5^h 57′ p. m. Seitenlage, Atembeschleunigung.
6^h 08′ » » Erster Krampfanfall.
6^h 40′ » » Katze sitzt wieder auf.

5. VII. 12^h 05′ p. m. Noch kein Harn.

7. VII. 75 ccm Harn, ausgeschieden: 0,7 mg. Qualitative Reaktion nach längerem Stehen schwach positiv.

8. VII. 60 ccm Harn, ausgeschieden: 0,0 mg. Qualitative Reaktion negativ.

11. VII. 7 mg D-Pseudokokain pro Kilogramm alle 10 Minuten. (1700 g Gewicht.)

1. Spritze 4^h 10′ p. m.
2. » 4^h 20′ » »
3. » 4^h 30′ » »
4. » 4^h 40′ » »
5. » 4^h 50′ » »
6. » 5^h 00′ » » Speichelfluß, Atembeschleunigung.
7. » 5^h 10′ » » » »
8. » 5^h 20′ » »

5^h 24′ p. m. Erster Krampfanfall, dann einige stärkere Krämpfe, seit 5^h 36′ kein Krampf mehr, 5^h 48′ Katze sitzt ganz auf.

14. VII. 290 ccm Harn ausgeschieden, titriert 0,0 mg. Qualitative Reaktion negativ.

Katze 11.

2850 g Gewicht.

8. X. 1924. 6 mg D-Pseudokokain pro Kilogramm alle 10 Minuten.

1. Spritze 3^h 40′ m. p.
2. » 3^h 50′ » »

3. Spritze 4^h 00′ p. m.
4. » 4^h 10′ » »
4^h 18′ p. m. Beschleunigte Atmung.
5. Spritze 4^h 20′ p. m. Speichelfluß.
6. » 4^h 30′ » » Keuchende Atmung, Speichelfluß.
7. » 4^h 40′ » » » » »
8. » 4^h 50′ » » » » »
9. » 5^h 00′ » » » » »
10. » 5^h 10′ » » » » »
5^h 18′ p. m. Bewegungen ataktisch.
5^h 20′ » » Beim Herausnehmen aus dem Käfig erster Krampfanfall mit Seitenlage.
5^h 30′ p. m. Noch Seitenlage, bisher kein Krampfanfall mehr.
5^h 43′ » » Katze sitzt wieder auf.
10. VII. 120 ccm Harn, titriert 0,0 mg. Qualitative Reaktion negativ.
15. VII. 6 mg L-Kokain pro Kilogramm alle 10 Minuten. (2550 g Gewicht.)
1. Spritze 4^h 50′ p. m.
2. » 5^h 00′ » »
3. » 5^h 10′ » »
5^h 17′ p. m. Beschleunigte Atmung, Speichelfluß.
4. Spritze 5^h 20′ p. m.
5^h 23′ p. m. Seitenlage, krampfartiges Strecken der Beine.
5^h 33′ » » Erster Krampfanfall.
5^h 40′ » » Aufhören der Krämpfe.
5^h 57′ » » Katze hebt den Kopf.
16. VII. 60 ccm Harn, titriert 1,4 mg = 3 %. Qualitative Reaktion positiv.
17. VII. 70 ccm Harn, titriert 0,0 mg. Qualitative Reaktion negativ.
21. VII. 8 Spritzen Tutokain, 6 mg pro Kilogramm. (2200 g Gewicht.)
22. VII. 60 ccm Harn, titriert 14,3 mg. Qualitative Reaktion sehr stark positiv.
23. VII. 50 ccm Harn, titriert 4,0 mg. Qualitative Reaktion stark positiv.
25. VII. 160 ccm Harn, titriert 0,3 mg. Qualitative Reaktion negativ.
Gesamtausscheidung 20,3 mg Tutokain.

Katze 12.

2200 g Gewicht.

11. VII. 1924. 6 mg L-Kokain pro Kilogramm alle 10 Minuten.
1. Spritze 4^h 15′ p. m.
2. » 4^h 25′ » »
3. » 4^h 35′ » »
4. » 4^h 45′ » »
4^h 27′ p. m. Atembeschleunigung.
4^h 52′ » » Beginn der Seitenlage.
4^h 54′ » » Erster leichter Krampfanfall.
5^h 20′ » » Katze richtet sich halb auf.

14. VII. 220 ccm Harn, titriert 4,0 mg. Qualitative Reaktion stark positiv.

18. VII. 6 mg D-Pseudokokain pro Kilogramm alle 10 Minuten. (2000 g Gewicht.)

1. Spritze 4^h 20′ p. m.
2. » 4^h 30′ » »
3. » 4^h 40′ » »
4. » 4^h 50′ » »
5. » 5^h 00′ » »

5^h 07′ p. m. 30 ccm Harn. Qualitative Reaktion negativ.

6. Spritze 5^h 10′ p. m.

5^h 15′ p. m. Unruhe und Angst.

7. Spritze 5^h 20′ p. m. Atem beschleunigt.

5^h 25′ p. m. Erster Krampfanfall, ziemlich heftige Krämpfe, von 5^h 35′ an kein Krampfanfall mehr.

5^h 47′ p. m. Katze richtet sich halb auf.

21. VII. 120 ccm Harn, titriert 0,0 mg. Qualitative Reaktion negativ.

25. VII. 6 mg Tutokain pro Kilogramm. 6 Spritzen. (2000 g Gewicht.) 4^h 00′ p. m. 60 ccm Harn, titriert 8,0 mg. Qualitative Reaktion stark positiv.

28. VII. 100 ccm Harn, titriert 6,3 mg. Qualitative Reaktion stark positiv.

29. VII. 80 ccm Harn, titriert 0,7 mg. Qualitative Reaktion sehr schwach positiv.

Gesamtausscheidung 15,0 mg Tutokain.

Die Katzen ließen gewöhnlich die ersten 24 Stunden keinen Harn. Wenn der Harn nicht gleich untersucht werden konnte, wurde er leicht angesäuert und unter Äther aufbewahrt.

Als Hauptergebnis der Versuche läßt sich feststellen:

1. Von L-Kokain wird im Vergleich zu den anderen Präparaten weitaus am meisten im Harn ausgeschieden.

2. D-Normal- und D-Pseudokokain werden selbst bei zwei- bis dreifacher Injektionsdosis noch in geringerer Menge im Harn ausgeschieden als L-Kokain. Es stützt dies höchstwahrscheinlich die Annahme, daß die geringere Giftigkeit der rechtsdrehenden Formen auf ihrer schnelleren Entgiftung und weitergehenden Zerstörung beruht. Ob diese Entgiftung auf Adsorption oder Zerstörung beruht, sei hier nicht näher erörtert, da unsere Versuche keinen Anhaltspunkt hierfür ergeben.

Nebenbei fällt es auf, daß bei dem Normalkokain, der nach Gottlieb ungiftigsten Verbindung der Isomeren und D-Pseudokokain Ausscheidung und Giftigkeit nicht parallel gehen. Katze 1, 5 und 7 zeigten nämlich bei 46 bzw. 38 mg D-Pseudokokain pro Kilogramm Tier starke Krämpfe, während sie auf dieselbe Dosis Normalkokain gar nicht reagierten. Trotzdem wird D-Pseudokokain in geringerer

Menge ausgeschieden. Daraus scheint hervorzugehen, daß die Beziehungen von Größe der Ausscheidung zu Toxizität verwickelter sind, als es a priori den Anschein hat, und daß die räumliche Anordnung im Molekül auch abgesehen von der Entgiftung einen Einfluß besitzt.

Weiterhin machten wir auch einige Beobachtungen über den Einfluß mehrmaliger Injektion auf die Ausscheidung. Es zeigte sich hierbei, daß die Toxizität im Laufe der Versuche nicht abnimmt, dagegen bei Katze 1, 5 und 7 deutlich die Ausscheidungsgröße, besonders von L-Kokain, abfällt. Bei Katze 3 und 4 ist letzteres nicht der Fall, diese Tiere hatten nur L- und D-Normalkokain bekommen. Ob hier irgendein Zusammenhang mit der Einwirkung von D-Pseudokokain besteht, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen und wäre erst durch entsprechende Sonderversuche zu klären.

VII.

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Breslau.
(Leiter: Prof. Dr. A. Bittorf.)

Die Wirkung der Leberausschaltung auf den intermediären Eiweißstoffwechsel bei der Gans.

Von

M. Frhr. v. Falkenhausen und P. Siwon.

(Eingegangen am 4. III. 1925.)

Schon im Jahre 1886 hat Minkowski[1]) in seinen grundlegenden Arbeiten eingehende Untersuchungen über die Wirkung der Leberexstirpation auf den intermediären Eiweißabbau bei der Gans niedergelegt. Er mußte sich noch im wesentlichen auf Urinanalysen beschränken, da damals noch nicht die zum Teil erst in allerneuester Zeit angegebenen Methoden zur Bestimmung der einzelnen Reststickstofffraktionen im Blute zur Verfügung standen. Minkowski selbst hat auch bereits darauf hingewiesen, daß mit seinen Arbeiten noch nicht das letzte Wort über den angeschnittenen Fragenkomplex gesprochen sein könne. Mit dem Fortschreiten der Methodik sind denn auch die intermediären Eiweißabbauprodukte im Blute zur Beurteilung der Leberfunktion beim Eiweißstoffwechsel herangezogen worden. Auch der eine von uns (v. Falkenhausen[2])) hat sich bereits in einer früheren Arbeit mit der Rolle der Leber beim intermediären Eiweißstoffwechsel beschäftigt. Die Versuche zielten darauf ab, aus dem Verhalten des Amino-N-Spiegels des Blutes beim Lebergesunden und Leberkranken nach oraler Aminosäureneingabe Schlüsse auf eine eventuelle regulierende Tätigkeit der Leber bei der Eiweißverbrennung zu ziehen. Das Ergebnis ließ nicht auf eine derartige Funktion der Leber schließen. — Inzwischen hat sich Rosenbaum[3]) mit

1) Minkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd 21.
2) v. Falkenhausen, Ebenda Bd. 103.
3) Rosenbaum, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41.

der gleichen Frage in modifizierter Form beschäftigt, indem er die Zeit, nach welcher ins Blut injizierte Aminosäurenmengen aus demselben verschwinden, bestimmte. Seine Ergebnisse, die allerdings nur bei drei Fällen von schwerer Leberschädigung Abweichungen von der Norm aufweisen, lassen ihn im Gegensatz zu v. Falkenhausen doch eine gewisse regulierende Wirkung der Leber bei der Aminosäurenpassage vermuten. Hiernach mußte das Tierexperiment geeignet sein, die strittige Frage zu klären. Einen Schritt auf diesem Wege hat Rosenbaum schon selbst getan, indem er Hunden die zuführenden Lebergefäße (die Unterbindung der Venae hepaticae gelang nicht) unterband und dann Aminosäuren injizierte. Diese Versuchsanordnung ist aber durchaus unbefriedigend, da bei ihr mit dem Auftreten von autolytisch in der Leber entstandenen Aminosäuren zu rechnen ist. Nur die radikale Ausschaltung der Leber vermag die richtigen Voraussetzungen zu schaffen. Wir wählten daher als Versuchstier die Gans, deren Eignung für Entleberungsversuche, wie gesagt, schon durch Minkowskis Arbeiten genugsam bekannt ist. In der Erkenntnis aber, daß mit der bloßen Feststellung der Eliminationsdauer von ins Blut eingespritzten Aminosäuren nach Leberaussschaltung recht wenig getan sei, stellten wir uns die ganz allgemeine Frage, was für eine Wirkung die Leberausschaltung überhaupt auf den intermediären Eiweißabbau ausübe. In diesem Rahmen sollte auch die Verwendungsmöglichkeit von Aminosäuren zum Aufbau einer Leberfunktionsprüfung endgültig geklärt werden.

Für die Versuche wurden möglichst ältere männliche Tiere verwendet, die sich als besonders widerstandsfähig bei den vielfachen Eingriffen erwiesen.

Außer der Leberausschaltung waren wiederholte Blutentnahmen erforderlich; auch die Einspritzung des Aminosäurengemisches in die Blutbahn ist nicht irrelevant. Alle diese Eingriffe mußten, um vertragen werden zu können, auf eine möglichst schonende Form gebracht werden. Aus diesen Gründen haben wir von einer Entfernung der Leber nach chirurgischen Grundsätzen, wie sie Minkowski vorgenommen hat, abgesehen. Nach doppelter Unterbindung und Durchtrennung der Leberhilus und der beiden starken, vom Magen zum linken Leberlappen verlaufenden Venen isolierten wir die beiden Leberlappen von ihren peritonealen Verbindungen, so daß sie ganz frei waren bis auf ihre Verbindungen mit der unteren Hohlvene, an die sich das Leberparenchym sehr eng anlagert. In unmittelbarer Nähe und parallel zu der unteren Hohlvene wurden nun die beiden

Leberlappen einzeln mit langbranchigen Klemmen gefaßt und vollständig abgeklemmt. Nach Austupfen des zunächst aus dem Leberparenchym ausfließenden Blutes hatte man eine gute Übersicht über den Sitz der Klemmen. Zentralwärts zurückgebliebene geringe Parenchymreste wurden manuell zerquetscht und entfernt. Auf diese Weise wurde eine vollständige Ausschaltung der Leber erreicht, andererseits aber die Operationsdauer und der Eingriff für das Tier wesentlich geringer. Dieser Umstand ist nicht niedrig zu bewerten, da nach unseren Erfahrungen das wiederholte Zerren an der Vena cava inf., wie es sich bei Abbindung der Leber nicht vermeiden läßt, das Befinden des Versuchstieres äußerst ungünstig beeinflußt.

Man kann die beiden Leberlappen auch oberhalb der festsitzenden Klemmen mit dem Skalpell abtragen, doch ist es empfehlenswert, sie in situ zu belassen, da sonst bei einem zufälligen Zerren an den Klemmen im weiteren Verlaufe der Eingriffe leicht eines der gefaßten, durchtrennten Gefäße ausreißen und zu einer tödlichen Blutung Veranlassung geben kann.

Die Sektion des Tieres nach abgeschlossenem Versuch gab vollends genauesten Aufschluß über das Gelingen einer vollständigen Leberausschaltung.

Zur Gewinnung der für die Bestimmung der Reststickstofffraktionen erforderlichen Blutmengen erwies sich als einfachste Methode die Punktion des Herzens von der eröffneten Bauchhöhle aus. Das lebhaft pulsierende Herz ist von der Operationswunde aus deutlich sichtbar und leicht anzugehen. — Auch die Injektion des gelösten Aminosäurengemisches erfolgte ins Herz hinein. Die Gänse reagierten auf die Injektion mit einer vorübergehenden Tachykardie, ferner mit einigen heftigen Brechreflexen. Im übrigen wurde dieser Eingriff aber — und zwar stets — gut vertragen.

Wir benutzten das Aminosäurengemisch Rektamin (Aminowerk Rostock), das 12,5% N enthält[1]; die Menge war so gewählt (meist 480 mg Rektamin), daß ihr Gehalt an Amino-N den des Gesamtblutes des Tieres unmittelbar nach der Injektion etwa verdoppeln mußte.

Die Bestimmung des Amino-N im Blute geschah nach der kolorimetrischen Methode von Folin, die wir von den zur Verfügung stehenden für die weitaus präziseste halten. — Die Harnsäure wurde

---

1) Von uns angestellte Vorversuche mit dem von uns benutzten Rektaminpräparat ergaben, daß bei Lösungen von bestimmten Rektaminmengen in Blut tatsächlich der entsprechende Amino-N-Wert nach der Folinschen Methode zu finden war.

nach Benedict kolorimetrisch bestimmt. — Den Harnstoffwert ermittelten wir mit der Ureasemethode.

Bevor wir auf unsere Ergebnisse bei den Tieren, an denen die Leberausschaltung vorgenommen wurde, eingehen, bringen wir in Tabelle 1 den Befund bei einem der Kontrolltiere, denen wir bei intakter Leber Aminosäuren in die Blutbahn injizierten. Wir bestimmten vor und in gewissen Abständen nach der Rektamininjektion den Reststickstoff des Blutes. Daneben schien uns vor allem die Bestimmung des Ammoniaks im Blut, das als erstes Spaltprodukt beim Abbau der Aminosäuren entsteht, wichtig. Inwieweit die angegebenen Ammoniak-N-Werte als absolut richtig aufzufassen sind, müssen wir dahingestellt sein lassen. Nach Henriques[1]) bildet sich in vitro bei der Aufnahme des Blutes in Alkohol Ammoniak, selbst bei Zusatz der vierfachen Alkoholmenge. Henriques geht infolgedessen so weit, die Anwesenheit von präformiertem Ammoniak im Blute überhaupt in Frage zu stellen. Wenn demnach auch vielleicht die gefundenen Werte nicht sicher als absolut richtig aufgefaßt werden dürfen, so sind doch die auf den Tabellen zum Teil in Erscheinung tretenden Ausschläge so erheblich und zugleich in den analogen Versuchen so gesetzmäßig wiederkehrend, daß die Zahlen in ihrer Relation volle kritische Verwertbarkeit beanspruchen können; darauf kommt es uns aber bei unserer Fragestellung allein an. Erwähnen möchten wir noch, daß wir bei vergleichenden Untersuchungen im Gänseblut 2—3mal größere Ammoniakwerte als im Kaninchen- und Rinderblut fanden.

Tabelle 1.

Zeit	Ammoniak-N in mg%	Amino-N in mg%	Rest-N in mg%
	5,0	10,8	39,2
	Injektion von 480 mg Rektamin		
Nach 10 Minuten	4,7	10,8	33,6
» 25 »	5,6	10,8	36,4
» 40 »	4,7	10,8	36,4

Die Aminosäurenfraktion des Blutes ist also hier 10 Minuten nach Injektion einer erheblichen Aminosäurenmenge die gleiche wie zuvor; der Ammoniak- und Reststickstoffwert zeigt zur gleichen Zeit nicht nur keine Vermehrung, sondern sogar eine leichte Verminderung. Das zugeführte Aminosäurenquantum ist also bereits nach 10 Minuten vollständig aus der Zirkulation eliminiert[2]). Der Orga-

1) Henriques und Gottlieb, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 138.

2) Wir haben uns überzeugt, daß unmittelbar nach der Aminosäureninjektion eine entsprechende Erhöhung des Amino-N im Blute erfolgt. Wir fanden bei einem Tier 1½ Minuten post injectionem einen Anstieg des Amino-N von 11,6 mg% auf 20 mg% (also eine Vermehrung um 72%). Nach weiteren 3 Minuten war der Amino-N schon auf 14 mg% zurückgegangen.

nismus scheint sogar so stark auf die Überschwemmung mit Reststickstoff zu reagieren, daß er sich nicht nur des Überschusses schnellstens entledigt, sondern über das Ziel hinausschießt, wodurch eine vorübergehende Senkung der Reststickstoffwerte zustande kommt.

Tabelle 2.

	Ammoniak-N in mg%	Amino-N in mg%	Rest-N in mg%
	2,8	8,2	44,4
	Leberausschaltung		
5 Minuten nach Leberausschaltung . . .	2,8	8,5	39,2
	Injektion von 480 mg Rektamin		
Nach 10 Minuten . .	5,6	8,5	36,4
» 25 » . .	—	8,5	22,4

Tabelle 3.

	Ammoniak-N in mg%	Amino-N in mg%	Rest-N in mg%
	2,33	12,2	36,4
5 Minuten nach Leberausschaltung . . .	—	12,2	25,2
	Injektion von 480 mg Rektamin		
Nach 10 Minuten . .	4,2	12,7	25,2
» 25 » . .	2,33	12,2	22,4

Tabelle 2 und 3 geben die Befunde bei zwei Gänsen nach Leberausschaltung. Auch hier finden wir 10 Minuten nach der Injektion denselben, bzw. fast genau denselben Amino-N-Wert wie zuvor. Auch nach weiteren 15 Minuten erfolgt keine Veränderung. Daraus folgt, daß die Entfernung des Aminosäurenüberschusses aus dem Blute an sich ohne die Leber ebenso schnell vonstatten geht, wie bei ihrer Anwesenheit im Organismus. (Über die Möglichkeit, mit Hilfe von Aminosäuren etwa irgendein wenn auch noch so eingeschränktes Kriterium für die Leberfunktion gewinnen zu können, ist demnach kaum mehr zu diskutieren.)

Weiterhin lehren die Tabellen, daß die Art und Weise des Abbaues der zugeführten Aminosäuren bei Leberausschaltung erheblich abgeändert sein muß. Darüber geben zunächst die gefundenen Ammoniakstickstoffwerte Aufschluß. Sie steigen nach der Injektion zunächst um 100 bzw. 75%, fallen danach aber gleich wieder zur Norm zurück. Die Desamidierung der Aminosäuren findet also nach

Ausschaltung der Leber ebenso schnell statt wie im intakten Organismus der Gans. In einem gewissen Gegensatz zu diesem Resultat stehen die Befunde von Frank und Magath[1]) beim entleberten Hunde. Hier wurde eine Zunahme des Amino-N festgestellt, woraus die Autoren schließen, daß die Desamidierung eine spezifische Funktion der Leber sei. Wenn auch zuzugeben ist, daß Unterschiede in der Rolle der Leber beim intermediären Eiweißstoffwechsel von Hund und Gans bestehen mögen, so ist doch kaum anzunehmen, daß diese so prinzipieller Art sind. Daneben sprechen aber auch andere experimentelle Befunde, die am Hunde erhoben wurden, gegen die elektiv desamidierende Funktion der Leber. Gottschalk und Nonnenbruch[2]) fanden nämlich nach intraduodenaler Einbringung von Rektamin beim Hund in der Vena hepatica den Amino-N-Anstieg ebenso hoch, wie in der Vena portae, woraus hervorgeht, daß die Aminosäuren vollkommen ungespalten die Leber passieren.

Wir kommen nun zu der Frage der Weiterverarbeitung des extrahepatisch gebildeten Ammoniaks zu Harnstoff. Hieran muß die Leber entscheidenden Anteil nehmen; denn beim Kontrolltier kommt es, wie wir sahen, zu keinem Anstieg des Ammoniaks im Blute. Daraus ist zu schließen, daß bei Vorhandensein der Leber der aus den zugeführten Aminosäuren abgespaltene Ammoniak schnell weiter verarbeitet wird, so daß er gar nicht in Erscheinung tritt, während nach Leberausschaltung eine Weiterverarbeitung zu Harnstoff nicht mehr möglich ist, so daß der Ammoniak im Blut steigt und als solcher vermehrt zur Ausscheidung im Urin gelangen muß. Minkowski[2]) hat dementsprechend auch bei seinen entleberten Gänsen eine recht erhebliche Zunahme des Ammoniakgehaltes im Urin nachweisen können, und zwar stieg in der 12stündigen Harnmenge der mit Hafer gefütterten Gans der Ammoniakanteil des Gesamtstickstoffes von 9,1—15,9%, nach der Entleberung auf 50—60%. — Über die Frage der extrahepatischen Harnstoffbildung haben Gottschalk und Nonnenbruch[3]) beim Frosch Untersuchungen angestellt. Sie fanden, daß die Harnstoffbildung aus injizierten Aminosäuren ebenso schnell nach Leberexstirpation wie ohne dieselbe erfolgt, und daß nach der Entleberung der Harnstoffgehalt des Blutes nicht sinkt. Diese Resultate lassen sich jedoch nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Der Stoffwechsel des Kaltblüters weist zweifellos starke Abweichungen

1) Frank und Magath, Ergebn. d. Physiol. 1924.

2) Gottschalk und Nonnenbruch, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 99.

3) a. a. O.

von dem des Warmblüters auf. Auch der Vogelorganismus mag im Parallelismus zum Menschen noch anfechtbar genug sein; dennoch unterliegt es keinem Zweifel, daß die Verhältnisse bei der Gans schon eher zu gewissen Schlüssen auf den Menschen berechtigen. — Im Anstieg des Ammoniaks nach der Rektamininjektion ist auch nur der erste Beweis für die Tatsache einer, wenn nicht unmöglichen, so doch jedenfalls ungenügenden oder mangelhaften Harnstoffbildung im entleberten Organismus gegeben (er findet übrigens in der von Minkowski gefundenen erhöhten Ammoniakausscheidung nach subkutaner Aminosäureninjektion eine Stütze). Den zweiten, wichtigeren finden wir im Verhalten der Reststickstoffwerte nach der Entleberung; diese zeigen, trotzdem der Ammoniakanteil zunächst erheblich steigt, zur selben Zeit doch schon ein sich weiterhin in noch verstärktem Maße fortsetzendes stetiges Absinken. Da neben dem Amino-N der Hauptanteil des Rest-N auf Harnstoff zu beziehen ist, so wäre es nahezu erlaubt, das Absinken des Rest-N bei der festgestellten Konstanz des Amino-N ohne weiteres auf den Harnstoff-N zu beziehen. Um aber allen Einwänden zu begegnen, haben wir noch den Harnsäure-N berücksichtigt, da die Harnsäure ja im Eiweißstoffwechsel des Vogels eine sehr viel größere Rolle spielt als beim Menschen.

Tabelle 4.

	Ammoniak-N in mg%	Amino-N in mg%	Rest-N in mg%	Harnsäure-N in mg%
	5,1	11,7	39,2	1,8
	Leberausschaltung; Injektion von 480 mg Rektamin			
Nach 10 Minuten	8,5	11,7	30,8	1,5
» 25 »	3,9	11,7	22,9	1,3

Tabelle 5.

	Ammoniak-N in mg%	Amino-N in mg%	Rest-N in mg%	Harnsäure-N in mg%
	3,4	9,33	36,4	2,0
	Leberausschaltung; Injektion von 480 mg Rektamin			
Nach 10 Minuten	5,9	9,33	30,8	2,0

Aus den Tabellen 4 und 5 ist ersichtlich, daß die Leberausschaltung den Harnsäurespiegel des Blutes nur langsam beeinflußt; und zwar entspricht sein langsames Absinken nicht dem starken Abfall des Reststickstoffes, wie denn überhaupt die im Vogelblute vorhandene Harnsäuremenge, trotzdem die Harnsäure im Vogelurin den weit-

aus größten Teil des Gesamtstickstoffes ausmacht, nicht entsprechend erheblich ist, so daß schon aus diesem Grunde auf ihr Konto das starke Absinken der Reststickstoffwerte gar nicht kommen könnte. Vielmehr kommt dafür, abgesehen von Kreatin, nur noch der Harnstoffstickstoff in Frage. Daß er es ist, dessen Menge nach der Leberausschaltung im Blute abfällt, haben wir noch durch direkte Bestimmungen bewiesen, wie die nachfolgende Tabelle zeigt.

Tabelle 6.

Harnstoff-N			
vor der Leberausschaltung in mg%	15 Minuten nachher in mg%	30 Minuten nachher in mg%	60 Minuten nachher in mg%
24,5	16,4	12,9	10,9

Die Weiterverarbeitung des Ammoniaks in Harnstoff wird demnach ganz ausschließlich durch die Leber bewirkt. In diesem Sinne sprechen auch die schon erwähnten Untersuchungen von Frank und Magath, die beim Hunde nach Leberexstirpation eine Harnstoffabnahme im Blute, auch nach gleichzeitiger doppelseitiger Nephrektomie, fanden, wonach sonst an sich der Harnstoffwert steigt. — Minkowski fand im Gänseurin nach der Entleberung allerdings eine Konstanz der an sich geringen ausgeschiedenen Harnstoffmenge. Er vermutet aber trotzdem auch, daß die synthetische Harnstoffbildung aus Ammoniak leberspezifisch sei, und daß die Fortdauer einer geringen Harnstoffausscheidung darauf zurückzuführen sei, daß vielleicht in anderen Organen aus Guanin (Kossel[1])) Harnstoff gebildet wird.

Die Harnsäuremenge im Blute wird, wie die Tabellen 4 und 5 zeigen, gar nicht oder nur wenig durch die Leberausschaltung beeinflußt, jedenfalls nicht annähernd im selben Verhältnis wie der Harnstoff. Schlüsse über die Möglichkeit einer anhepatischen Harnsäurebildung aus Harnstoff lassen sich jedoch daraus nicht ziehen, schon deshalb nicht, weil der leicht diffusible Harnstoff bei seiner Ausscheidung durch die Nieren zweifellos anderen Gesetzen unterliegt wie die Harnsäure. Nach Minkowski, der subkutan injizierten Harnstoff bei der entleberten Gans unverändert im Urin wiederfand, kommt eine anhepatische Harnsäurebildung aus Harnstoff nicht in Frage.

1) Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 8.

Wir haben vorstehend aus unserem Material nur einzelne Beispiele tabellarisch wiedergegeben. Alle nicht mitgeteilten Parallelversuche ergaben gleichsinnige Resultate. Im Gegensatz zu uns haben Frank und Magath bei Gänsen und Enten nach Leberexstirpation keine ständigen Veränderungen in den N-haltigen Bestandteilen des Blutes erhalten, aus denen Schlüsse hätten gezogen werden können. Demgegenüber vertreten wir unsere Erfahrungen, die, wie gesagt, auf einem völlig eindeutigen Material basieren, in vollem Umfange. Wir halten die Gans für besonders geeignet zum Studium des intermediären Eiweißstoffwechsels nach Ausschaltung der Leber. —

Die Leber spielt, um noch einmal zusammenzufassen, nicht in allen Phasen des intermediären Eiweißstoffwechsels eine Rolle. An der Desamidierung der Aminosäuren ist sie zunächst, nach den bei uns vorliegenden Ergebnissen, nicht beteiligt. Die Ammoniakabspaltung erfolgt auch bei Injektion größerer Aminosäurenmengen in die Blutbahn ohne Leber genau so schnell wie bei erhaltener Leber. Dagegen ist die Harnstoffsynthese aus Ammoniak offenbar ausschließlich Funktion der Leber. Über die Möglichkeit einer anhepatischen Harnsäurebildung aus Harnstoff sagen unsere Resultate nichts aus. —

Heinrich Dreser †

Mit Heinrich Dreser hat die Pharmakologie einen ihrer scharfsinnigsten und wirksamsten Vertreter verloren. Ein langwieriges Nierenleiden hat den kaum 64jährigen am 21. Dezember des vergangenen Jahres in Zürich, wo er sich nur wenige Monate vorher niedergelassen hatte, mitten aus der Arbeit hingerafft. Dreser war in Darmstadt am 1. Oktober 1860 geboren; die Schule hat er dort, die Universität in Heidelberg besucht und da am 5. März 1884 die medizinische Doktorwürde erlangt. Dann begab Dreser sich nach Breslau zu Heidenhain, der ihn zum Assistenten am Physiologischen Institut bestellte. Aus dieser Zeit stammt seine sehr bemerkenswerte histochemische Untersuchung zur Nierenphysiologie (1), die ihn nebenher auf eine elegante Methode zum sichtbaren Nachweis der Säurebildung bei der Muskeltätigkeit brachte (3). Es folgten dann neun Semester, die Dreser als I. Assistent in Schmiedebergs Laboratorium zugleich mit dem dort als Privatdozent tätigen W. v. Schröder arbeitete; denn damals mochte Schmiedeberg an seinem Institut keinen habilitierten Assistenten haben, und Schröder hatte mit seiner Habilitation die Assistentenstelle abgeben müssen. Das war vermutlich auch der Grund für Dreser, als er die Reife und Durchbildung zum akademischen Lehrer sich erarbeitet hatte, das Straßburger Institut zu verlassen (1890): gleichzeitig mit W. v. Schröder, der als Professor nach Heidelberg war berufen worden, zog Dreser fort, und zwar nach Tübingen, wo ihm unter dem fördernden Beistand Hüfners die Habilitation für Pharmakologie und Toxikologie ermöglicht wurde; dort hat er in Hüfners Laboratorium bis zum Ende 1893 eifrig und erfolgreich gearbeitet (6, 7, 8, 9).

Die Tübinger Fakultät scheint aber den schweigsamen und wenig umgänglichen Gelehrten nicht recht anerkannt oder verstanden, zum wenigsten nicht durch Schaffung einer eignen Arbeitsstätte gefördert zu haben, so daß er sich nach 3 Jahren (1893) entschloß, einer Einladung von Binz in Bonn zu folgen, um in dessen pharmakologischem Institut zu schaffen und als Dozent sich zu betätigen. Hier erhielt Dreser auch in Würdigung seiner hervorragenden Arbeiten alsbald den Professortitel und ward dann auch nach nicht langer Zeit (1896) als Nachfolger Marmés auf den Lehrstuhl der Pharmakologie nach Göttingen berufen; zunächst freilich nur als karg besoldeter Extraordinarius an einem unzureichenden, mit Betriebsmitteln und Einrichtungen aufs dürftigste ausgestatteten Institut. So erklärt es sich, daß Dreser mit Freuden die Gelegenheit ergriff, die ihm durch die Einladung der Elberfelder Farbwerke geboten wurde. Die Werke vorm. Friedr. Bayer & Co. hatten vor kurzem erst neben der Farbenerzeugung auch die Herstellung einiger Arzneistoffe, des Phenacetins, des Sulfonals und Trionals aufgenommen und ein pharmazeutisch-chemisches Laboratorium eingerichtet. Hier sollte nun ergänzend Dreser ein nach seinen Plänen und Vorschlägen mit allen erforderlichen Ein- und Vorrichtungen zu schaffendes, mit Stallungen, Tieren, mit Hilfskräften und reichlichen Betriebsmitteln ausgestattetes pharmakologisches Versuchslaboratorium als Leiter übernehmen. Die Ergänzung des pharmazeutisch-chemischen Betriebes durch unmittelbar anschließende experimentellpharmakologisch sichtende Prüfung und richtunggebende Mitarbeit unter fachmännisch-wissenschaftlicher und unbeirrbar gewissenhafter Leitung als unentbehrlich erkannt und dann auch verwirklicht zu haben, ist das bleibende, nicht zu unterschätzende Verdienst des weitblickenden Generaldirektors der Elberfelder Fabriken, Prof. Dr. Carl Duisberg. Abgesehen von dem großen wirtschaftlichen Gewinn, den das fruchtbare unmittelbare Zusammenarbeiten des Chemikers und Pharmakologen naturgemäß brachte, ist die nüchtern wissenschaftliche Vorprüfung und im wohlverstanden eigensten Interesse strenge und lautere Überwachung berufen, das Ansehen gediegner Arzneimittelerzeugung hochzuhalten in der allerwärts steigenden Flut schlecht oder gar nicht geprüfter, durch wirkungsvolle Anpreisung aber weit und breit hinausgetragener, wenn schon bald wieder versinkender Arzneimittel.

Dem Vorgehen der Elberfelder Werke sind viele andere gefolgt; daß in erster Linie immer alles dabei auf die kluge Lauterkeit des verantwortlichen Laboratoriumleiters ankommt, versteht sich von selbst. In H. Dreser war ein solcher Leiter gefunden, der mit unbestech-

lichem Charakter und umfassendem Fachwissen einen ungewöhnlich scharfen Verstand und nicht geringe Erfindungsgabe verband; er hat sein Laboratorium bis kurz vor dem Kriege geleitet, von den zahllosen ihm zur Prüfung zugehenden Fabrikserzeugnissen schließlich aber nur einige wenige als wertvoll zum medizinischen Vertrieb zugelassen und empfohlen, wie das Aspirin, das Heroin, das Protargol, Aristochin, Mesotan, Jothion, Theocin. Sie haben sich als gut wirksame Mittel alle bewährt — daß das Heroin in gefährlichen Mißbrauch kommen würde wie das Cocain, hat er nicht voraussehen können. Nach 17jähriger vorwiegend der Industrie gewidmeten Tätigkeit, die ihm aber auch unbeschränkte und auf keine praktischen Ziele gerichtete Arbeitsmöglichkeit, daneben ein reichliches Einkommen gewährt hatte, schied Dreser unter dankbarer Anerkennung des ihm bewiesenen Entgegenkommens und der fruchtbaren Zusammenarbeit aus der Fabrik, um fortan ganz unabhängig leben und schaffen zu können.

Er wandte sich — aus mir unbekanntem Grunde — nach Lüttich, wo ihm ein experimentelltherapeutisches Laboratorium zur Mitarbeit offen stand. Wenige Monate später brach der Krieg aus, und Dreser mußte gleich allen Deutschen unter Zurücklassung von Hab und Gut mit seiner Gattin eiligst Belgien verlassen; er ging nach Düsseldorf und fand gastfreie Aufnahme im Biochemischen Institut der Medizinischen Akademie, wo ihm Professor J. Müller bis zur Errichtung eines eigenen Pharmakologischen Institutes eine Arbeitsstätte gewährte. Seine als Ehrenamt übernommene Professur hat Dreser 10 Jahre lang, bis zum Herbst 1924, behalten; zunehmende Altersbeschwerden und ein schon lange bestehendes Nierenleiden veranlaßten ihn, das Lehramt niederzulegen und ein wärmeres Klima aufzusuchen. Er ging im Oktober nach Zürich, begann in Cloëttas Institut Versuche zur fortlaufend quantitativen Bestimmung von Narkose-Gasgemischen während der Narkose, wie mir gesagt wird in sehr erfolgversprechender Weise, ward dann aber durch unerwarteten Tod abberufen. Er ist am 24. Dezember in Anwesenheit der Züricher Universitätsprofessoren sowie Vertretern des Schweizer Bundesrates und der Deutschen Kolonie in Ehren bestattet worden.

Dresers große und nachwirkende Bedeutung für die experimentelle Pharmakologie beruht auf seiner grundsätzlichen und in vielen Fällen erfolgreichen Bemühung, den Ablauf der Lebenserscheinungen, wie es die strenge Physiologie unter normalen Verhältnissen gepflegt, nun auch unter pharmakologisch abgeänderten Bedingungen nach mathematischer Weise zu analysieren, in die Form mathematischer Funktionsgleichungen zu fassen und also ihre Erkenntnis, soweit es

eben möglich, auf eine im klassischen Sinne wissenschaftliche Höhe zu bringen. Die junge pharmakologische Forschung hatte einstweilen gerade genug zu tun gehabt, den alten, vielfach verstreuten und unzuverlässigen Beobachtungsstoff zu sichten, neue Tatsachen und immer wieder Tatsachen frisch zu gewinnen und in das rasch sich erweiternde, von den Nachbargeländen sich fester abgrenzende Arbeitsgebiet einzuordnen. Bis auf wenige Ausnahmen hatte sie sich auf summarisch qualitative Beobachtungen und, soweit es sich um quantitative Änderungen, um Erhöhung oder Erniedrigung einer Lebensleistung handelte, auf Schätzungsurteile unmittelbarer Sinneswahrnehmung gestützt. Dreser suchte die Untersuchungsmethodik so einzurichten und dem jeweiligen Vorwurf in solcher Weise anzupassen, dass sie zu einem zahlenmäßig darstellbaren Ergebnis führen mußte. Das setzt nicht nur mathematisch-physikalische Gewandtheit, sondern auch in bedeutendem Maße erfinderisches Geschick voraus; und in der Tat verdanken wir Dreser eine ganze Anzahl sinnreicher, jetzt vielfach gebrauchter Meßmethoden und Apparate; als da sind die Vorrichtungen zur Bestimmung der Atemgröße und der »absoluten Atemkraft« von Tieren unter wechselnden Bedingungen (durch leicht meßbare Wasserverdrängung 4, 17, 18, 22); sein Verfahren zur Bestimmung des Arbeitsoptimums und der wechselnden Arbeitsleistung des Froschherzen am Williamsschen Apparat (2); ein in eigentümlicher Weise schwebend aufgehängter und alle seine Erschütterungen schreibender Käfig zur graphisch meßbaren Bestimmung der durch seelische Erregung ausgelösten Unruhe und Bewegungen eines Tieres (34); ein Verfahren zur analytischen Bestimmung der Lungenalveolarluft und der von Tiefe und Häufigkeit der Atmung beeinflußten Lungenlüftung (42); eine objektiv sichere Methode zur Messung der Sauerstoffsättigung und Kapazität kleinster Blutmengen mit Hilfe von CO (39); ein Apparat zur Herstellung von dosierten Gasgemischen (16); verschiedene Beobachtungsmethoden, die wirksamen Grenzkonzentrationen von Arzneistoffen, d. h. ihre Wirkungsstärke zu bestimmen (2, 7, 32 u. a.). Zu chemischen und energetischen Messungen hat Dreser, wohl als einer der ersten, die damals in der Physiologie und Pharmakologie noch kaum benutzten Methoden der physikalischen Chemie eingeführt: zur Messung der Nierenleistung sowie auch der Harnazidität bediente er sich der Gefrierpunkts- und Leitfähigkeitsbestimmung im Harn (30, 33), desgleichen (40) für die Bestimmung der Hydrolyse von Salzen mit schwachen Anionen; zur Messung der freien Salzsäure des Magensaftes verwandte er eine kritisch und sinnreich abgeänderte »Bodenkörpermethode« nach Ostwald (35). Physikalisch-chemisch gedacht waren auch seine

Versuche zur Herstellung von zunächst d. h. zeitweilig ungiftigen Hg-Komplexverbindungen wie des Hyposulfitdoppelsalzes; streng quantitativ physikalisch ist auch Dresers eigenartige und vorbildliche Untersuchung der Arbeitsgröße und der Elastizitätszustände des quergestreiften Muskels (5), seine Auswertung der statischen Arbeit bei der Muskelkontraktur (37); ja auch seine genaue und gegenüber neueren Beobachtungen wie mir scheint durchaus zuverlässige und maßgebende Prüfung des Lichtsinnes unter Strychninwirkung mit dem als Differenzialinstrument benutzten Spektrophotometer (11). Ein besonderes Verdienst endlich hat sich Dreser um die Inhalationsnarkose erworben. Einmal hat er die Gefährlichkeit von den lange im Körper bleibenden und sich darin zersetzenden Mitteln wie Bromäthyl — auch trotz einwandfrei geübter Narkosetechnik — nachgewiesen; dann aber diese Technik selbst in zahlreichen Arbeiten (10, 12, 14, 15, 16, 44), auch der zuletzt in Cloëttas Institut begonnenen leider nicht vollendeten — kritisch und experimentell behandelt und Grundsätze für eine richtige Handhabung der Inhalationsnarkose aufgestellt.

Dreser war ein Gelehrter von sehr umfassender Bildung, belesen nicht nur in naturwissenschaftlichen und mathematischen Werken, sondern auch im philosophischen und schöngeistigen Schrifttum; er sprach und schrieb französisch, englisch und italienisch, trieb auch musikalische Studien und spielte selbst Geige, Bratsche, Cello. Auf den Umgang mit Menschen legte er, abgesehen von wissenschaftlicher Belehrung, die er gerne gab und wohl auch gelegentlich suchte, wenig Wert; er war verschlossen, im Gespräch, soweit ich unterrichtet bin und mich selbst auch erinnere, meist unfroh, oft ironisch und bitter. Warme Teilnahme an andern war nicht seine Sache, so daß sein Verhältnis selbst zu dem weitherzigen und lebhaft empfindenden W. v. Schröder während ihres mehrjährigen Zusammenseins in Schmiedebergs Institut kühl blieb und völlig unpersönlich. Versammlungen von Fachgenossen zu besuchen, war Dreser kaum zu bewegen; wenn er es tat, so hielt er sich möglichst zurück: äußere Anerkennung war ihm anscheinend ganz gleichgültig, und insofern war er frei von aller Eitelkeit. Aber die Zurücksetzung, die andauernden Schwierigkeiten, welche er in seiner wissenschaftlichen Laufbahn erfahren, und die erst mit seinem Eintritt in die Elberfelder Farbenfabriken ein Ende nahmen, haben wohl zu seiner Grundstimmung beigetragen.

Als Lehrer war Dreser wie es scheint, im strengen, meist auf mathematischer Grundlage bauenden Vortrage nicht immer leicht verständlich; im Laboratorium war er es gewiß, wie sich schließen läßt

aus seinen schulmäßigen Bemühungen, die mathematisch-physikalischen Ableitungen in seinen Arbeiten möglichst einfach und gemeinverständlich zu erklären.

Das folgende Verzeichnis von Dresers Schriften (1—45) ist wahrscheinlich nicht ganz vollständig; auch fehlen darin die Arbeiten seiner Schüler (Hartmann, Hennicke, Stöck u. a.). Immerhin gibt es eine Vorstellung von der bedeutenden, eigenartigen und fruchtbaren Leistung dieses Gelehrten.

Herrn Dr. Lomnitz in Leverkusen verdanke ich ausführliche, Lebensgang und Arbeit Dresers umfassende Auskunft, von der ich mit freundlicher Erlaubnis habe Gebrauch machen dürfen.

Hans H. Meyer.

Arbeiten von Dreser:

1. Histochemisches zur Nierenphysiologie. Zeitschr. f. Biol. 1885, Bd. 21, S. 44—66. — 2. Herzarbeit und Herzgifte. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1887, Bd. 24. — 3. Säurebildung bei der Muskeltätigkeit. Ein Vorlesungsversuch. Zentralbl. f. Physiol. 1889, Bd. 1, S. 195—196. — 4. Über das Lobelin der Lobelia inflata. Ebenda 1890, Bd. 26. — 5. Messung der durch pharmakologische Agentien bedingten Veränderungen der Arbeitsgröße und der Elastizitätszustände des Skeletmuskels. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1889, Bd. 27. — 6. Zur Toxikologie des Kohlenoxyds. Ebenda 1891, Bd. 29, S. 119—134. — 7. Über Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Mittel. 1891. Ebenda 1892, Bd. 29, S. 303—319. — 8. Notiz über eine Wirkung des Pilokarpins. Ebenda 1892, Bd. 29. — 9. Zur Pharmakologie des Quecksilbers. Ebenda 1893, Bd. 32. — 10. Zusammensetzung des bei der Äthernarkose geatmeten Luftgemenges. Beitr. z. klin. Chirurg. 1893, Bd. 10. — 11. Beeinflussung des Lichtsinnes durch Strychnin. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1894. — 12. Zur Pharmakologie des Bromäthyls. Ebenda 1894, Bd. 36. — 13. Additionsprodukt von Pyridin und Monochlorazeton. Arch. d. Pharmazie 1894. Bd. 232. — 14. Über ein bedenkliches Narkotisierungsverfahren; und Demonstration eines Apparates für Herstellung dosierter Ätherdampf-Luftmischungen. Sitzungsber. niederrhein. Ges. f. Nat. u. Heilk. zu Bonn, Mai und Dez. 1894. — 15. Über die Wanschersche Narkotisierungs-Maske. Beitr. z. klin. Chirurg. 1895, Bd. 12. — 16. Die Dosierung der Inhalationsanästhetika. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1896, Bd. 37. — 17. Pharmakologisches über einige Morphinderivate. Therapeut. Monatshefte 1898, Nr. 9. — Pharmakologisches über einige Morphinderivate. Vortrag auf der 70. Versammlung Deutsch. Naturforscher u. Ärzte, Düsseldorf. — 18. Über die Wirkung einiger Morphinderivate auf die Atmung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1898, Bd. 72. — 19. Bemerkungen zu dem Aufsatz Prof. Harnack's über die Giftigkeit des Heroins. Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 30. — 20. Pharmakologisches über Aspirin (Azetylsalizylsäure). Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1899, Bd. 76. — 21. Über ein neues Hypnotikum aus der Reihe der Urethane (Vortrag, gehalten auf der 71. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in München 1899, 17.—23. September). — 22. Über den experimentellen Nachweis der Vertiefung und Verlangsamung der Atemzüge nach therapeutischen Heroingaben. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.

1900, Bd. 80. — 23. Zur Kontrolle der einzelnen Tabletten und Pulver auf ihren Gehalt an starkwirkenden Arzneimitteln. Therapeut. Monatsh. 1902, Nr. 5. — 24. Über geschmackfreie Chininderivate. Dtsch. Ärzte-Ztg. 1902, Nr. 5. — 25. Pharmakologische Bemerkungen über einige Salizylsäureester. Therapeut. Monatshefte 1903, Nr. 3. — 26. Über physiologische Albuminurie. Schmidts Jahrbücher 1902, Bd. 276, H. 2. — 27. Pharmakologische Studien über Silberwirkungen. Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 18. — 28. Versuche über die Theozindiurese am gesunden Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 42. — 29. Über das 1,3-Dimethylxanthin und seine diuretische Wirkung beim gesunden Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1904, Bd. 102. — 30. Die Gefrierpunkts- und Leitfähigkeitsbestimmung des Harns in einigen pharmakologischen Ergebnissen. Zeitschr. f. Elektrochem. 1904, Nr. 35. — 31. Zur Anwendung des Jothions. 1905. — 32. Über die Beeinflussung eines einfachen Lebensvorganges durch einen Arzneistoff. Arch. intern. de pharmaco-dyn. et de thérapie 1905, Bd. 15, S. 365. — 33. Über Harnazidität. Hofmeisters Beitr. 1905, Bd. 6. — 34. Versuch den erregenden Einfluß pharmakologischer Agentien objectiv nachzuweisen. Arch. intern. de pharmaco-dyn. et de thérapie 1905, Bd. 15. — 35. Über die freie HCl des Magensaftes. Hofmeisters Beitr. 1906, Bd. 285. — 36. Über modifizierte Salizylsäure. Med. Klinik 1907, Bd. 3, S. 290. — 37. Zur Auswertung des »Travail statique« beim Veratrinmuskel. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1907, Bd. 120, 409. — 38. Zur Kenntnis des Maretins. Med. Klinik 1908, Nr. 44. — 39. Die Bestimmung der respiratorischen Kapazität kleiner Blutmengen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Supplementband 1908. — 40. Über alkalisch reagierende Medikamente. Arch. intern. de pharmaco-dyn. et de thérapie 1910, Bd. 20, H. 5/6. — 41. Erwiderung auf Herrn Prof. Heubners Warnung vor Maretin. Therapeut. Monatsh. 1911, Nr. 8. — 42. Lungenventilation und Sedativa der Atmung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 121, H. 4/6. — 43. Zum Argentum colloidale des Arzneibuches. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 1917, Bd. 19, S. 285—98. — 44. Über die Lungenventilation unter der Gasmaske. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medizin 1920, S. 54—81. — 45. Die Bewegung der Atemluft in den Alveolargängen der Lungen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 26, S. 223—249.

VIII.

Aus dem Pharmakologischen und Anatomischen Institut
der Universität Heidelberg.

Zur Funktion der Nierennerven[1]).

Von

Ph. Ellinger und A. Hirt.

(Mit 13 Abbildungen.)

(Eingegangen am 26. I. 1925.)

Inhaltsverzeichnis.

A. Einleitung und Fragestellung.

Die Niere ist ein mit Nerven reich ausgestattetes Organ. Dennoch ist trotz zahlreicher Untersuchungen bis heute die Frage nicht bündig beantwortet, ob die Funktion der Niere, die Harnbereitung,

1) Die Mittel für die Beschaffung des Tiermaterials stellte uns die Rockefellerfoundation zur Verfügung, wofür wir auch an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank zum Ausdruck bringen.

unmittelbar vom Nervensystem beeinflußt wird. Das liegt einmal daran, daß die völlig entnervte Niere die Fähigkeit besitzt, Harn, d. h. eine in ihrer Zusammensetzung von der des Blutes verschiedene Flüssigkeit, abzuscheiden, wobei der Unterschied der Zusammensetzung nicht nur durch die Permeabilitätsverhältnisse eines etwaigen Filters erklärt werden kann. Der zweite Grund für die Nichtbeantwortung der Frage besteht in der Tatsache, daß in allen bisherigen Versuchen ein Eingriff in die Innervationsverhältnisse der Niere von einer Veränderung der Harnmenge begleitet war. Eine derartige Veränderung der Harnmenge kann sowohl durch einen spezifischen sekretorischen Einfluß auf die Nierenepithelien als auch mittelbar durch einen Wechsel der Durchblutung der harnabsondernden Nierengebiete hervorgerufen werden. Die Bestimmung der Durchblutung, die eine Klärung bringen könnte, stößt auf Schwierigkeiten. Die Onkometrie gibt nur Aufschluß über das Gesamtvolum der Niere, so daß z. B. eine Erweiterung der Gefäße des Glomerulusgebietes, bei gleichzeitiger Verengerung in der Tubulusregion überhaupt nicht zum Ausdruck kommen kann. Das gleiche gilt für eine Messung der Ausflußgeschwindigkeit des Blutes aus der Nierenvene, die ohnehin bei intaktem Kreislauf auf größte technische Schwierigkeiten stößt. Neben der Veränderung der Harnmenge rufen aber Eingriffe in die Innervation auch Veränderungen in der Zusammensetzung des Harns hervor. Doch die bisher beschriebenen Veränderungen entstehen in quantitativ und qualitativ fast gleicher Weise bei Veränderung der Durchflußgeschwindigkeit des Blutes durch die Nierengefäße (Yoshimura[1]), bzw. bei Stauung eines Ureters (Cushny[2]). So kommt es, daß die bisherigen Untersucher trotz zahlreicher Tatsachen, die auf einen unmittelbar sekretorischen Einfluß der Nierennerven hinweisen, einen sicheren Beweis für deren Existenz nicht erbringen konnten.

Die Frage nach der Funktion der die Niere versorgenden Nerven ist in den letzten zwölf Jahren erneut von einer größeren Anzahl Untersucher in Angriff genommen worden. Über die Funktion einzelner Nerven ist im wesentlichen Übereinstimmung erzielt worden, während über andere noch kein klares Bild zu erhalten ist. Die Untersuchungen erstreckten sich in der Regel auf Harnmenge, Konzentration von Kochsalz, Gesamtstickstoff, bzw. Harnstoff, Gesamtfixa (spezifisches Gewicht), Elektrolyte (Gefrierpunkt), zum Teil auch auf die Säureausscheidung und die aktuelle Azidität. Hinsichtlich des Splanchnicus

---

1) R. Yoshimura, The Tohoku Journ. of exp. med. 1920, Bd. 1, S. 113.
2) A. R. Cushny, Journ. of physiol. 1904, Bd. 31, S. 188.

kommen fast alle Untersucher, Jungmann und Meyer[1]), Rohde und Ellinger[2]), Asher und Pearce[3]), Jost[4]), Marshall und Kolls[5]), Ellinger[6]) zu dem Ergebnis, daß der Splanchnicus — eine klare Unterscheidung zwischen Splanchnicus major und minor findet sich nirgends — die Ausscheidung des Wassers und der Fixa hemmt. Keine Eindeutigkeit besteht lediglich hinsichtlich der Chloride. Das hat, wie Hara[7]) für die völlig entnervte Niere festgestellt hat, und wie wir in unsern Versuchen bestätigen konnten, seinen Grund darin, daß die Chloridausscheidung von der Höhe des Chlorspiegels im Blut abhängig ist. Bei normalem Chloridgehalt geht die Ausscheidung der der übrigen Fixa fast parallel, bei erhöhtem Chloridgehalt — ein Teil der Untersucher verwandten konzentrierte Kochsalzlösungen als Diuretikum — übersteigt die Ausscheidung des Kochsalzes nach Splanchnicusdurchschneidung noch die des Wassers, so daß eine stärkere hemmende Wirkung des Splanchnicus auf die Chloridausscheidung vorzuliegen scheint. Ebenso eindeutig ist das Bild für die völlig entnervte Niere. Hier decken sich Ergebnisse von Rohde und Ellinger, Jost, Marshall und Kolls, Ellinger und Hara; die Entnervung der Niere am Hilus vermehrt die Ausscheidung von Wasser und läßt die der Fixa fast unverändert; hinsichtlich des Kochsalzes hat die Untersuchung Haras im erwähnten Sinne Klarheit gebracht. Die Bedeutung des Vagus ist bisher noch nicht sichergestellt. Asher und Pearce und Mauerhofer[8]) sehen im Vagus einen Förderer der Wasserausscheidung, auch Rohde und Ellinger vermuten im Vagus Diurese fördernde Fasern; Ellinger hingegen glaubt aus späteren Versuchen für die Wasserausscheidung dem Vagus eine dem Splanchnicus parallel gehende Wirkung zusprechen zu müssen, während für die Fixa die beiden Nerven antagonistisch zu wirken scheinen. Jost, der neben Vagus und Splanchnicus auch Fasern anatomisch beschrieb, die vom Bauchsympathicus unmittelbar zur Niere hinziehen, schrieb diesen Fasern einen hemmenden Einfluß auf die Wasserausscheidung und eine fördernde auf die

1) P. Jungmann und E. Meyer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1913, Bd. 73, S. 49.
2) E. Rohde und Ph. Ellinger, Zentralbl. f. Physiol. 1913, Bd. 27.
3) L. Asher und R. G. Pearce, Zeitschr. f. Biol. 1913, Bd. 63, S. 83.
4) W. Jost, Ebenda 1914, Bd. 64, S. 441.
5) E. K. Marshall jr. und A. C. Kolls, Americ. journ. of physiol. 1919, Bd. 49, S. 302.
6) Ph. Ellinger, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1921, Bd. 90, S. 77.
7) Y. Hara, Zeitschr. f. Biol. 1922, Bd. 75, S. 179.
8) E. Mauerhofer, Ebenda 1917, Bd. 68, S. 51.

des Kochsalzes zu. Auch Ellinger führt auf diese Fasern die Differenz zurück, die in der durch totale Entnervung am Hilus und der nach kombinierter Vagus- und Splanchnicusdurchschneidung auftretenden Harnflut zum Ausdruck kommt.

Nun erschien nach langer Zeit zum ersten Male von anatomischer Seite eine mit modernen Methoden durchgeführte Untersuchung über die Innervationsverhältnisse der Niere von Hund, Katze, Kaninchen und Mensch in der Arbeit von Hirt[1]). Aus ihr geht hervor, daß die Menge direkter Fasern vom Grenzstrang zur Niere weit größer ist, als bisher anzunehmen war, daß dagegen der Anteil des Splanchnicus und vor allem der des Vagus an der Nierenversorgung weitaus zurücktrete. Diese anatomische Klarstellung der Innervationsverhältnisse ließ erhoffen, neue Aufklärung über die Funktion der Nierennerven zu erhalten. Will man die Frage nach der Existenz unmittelbar die Nierenfunktion beeinflussender Nerven anschneiden, so bieten sich hierzu zwei Wege. Einmal kann man durch Prüfung von bisher noch nicht untersuchten Partialfunktionen des Urins Anhaltspunkte für eine von der Durchblutungsgröße unabhängige Änderung der Urinbeschaffenheit feststellen. Zweitens ist es denkbar, einen Nerv ausfindig zu machen, dessen Durchschneidung die Urinmenge unbeeinflußt läßt, aber seine Zusammensetzung ändert. Hierfür lagen zum Teil Anhaltspunkte in den früheren Untersuchungen von Rohde und Ellinger und Ellinger vor. Sie hatten feststellen können, und zwar durch die Prüfung der aktuellen Urinazidität gegen Lackmus, daß mitunter, sowohl nach Splanchnicusdurchschneidung, wie auch nach totaler Entnervung Unterschiede in der Urinazidität bestanden. Hier setzten also unsere neuen Versuche ein. Wir untersuchten neben der Urinmenge, der Kochsalzausscheidung, dem spezifischen Gewicht, der Titrationsazidität und dem Gesamtstickstoff, auf die sich schon die früheren Beobachtungen bezogen hatten, die Wasserstoffionenkonzentration, die mittlerweile von Benedikt und Nash[2]) als eine Funktion der Niere erkannte Ammoniakbildung, die Gesamtsäureausscheidung und endlich die Ausscheidung von Harn- und Phosphorsäure. Daneben aber suchten wir auf Grund der Hirtschen Feststellungen die einzelnen Nerven getrennt zu durchschneiden und es gelang uns so, vor allem die in ihrer Funktion bisher nicht unterschiedenen Splanchnicus major und minor zu trennen.

---

1) A. Hirt, Zeitschr. f. Anatomie und Entwicklungsgesch. 1924, Bd. 73, S. 621.

2) St. R. Benedikt und T. P. Nash jr., Journ. of biol. Chem. 1921, Bd. 48, S. 463 und 1922, Bd. 51, S. 183.

B. Darstellung der anatomischen Verhältnisse.

Durch die Untersuchungen von Hirt bei Katze, Hund, Kaninchen konnte gezeigt werden, daß für die Innervation der Nieren neben dem Vagus und Splanchnicus major noch eine größere Anzahl Nerven, die aus dem Grenzstrang entspringen, in Betracht kommen. Dabei zeigt es sich, daß der Anteil des Splanchnicus major bei weitem zurücksteht hinter dem der übrigen zur Niere ziehenden Nerven. Diese aus dem Grenzstrang entspringenden Nierennerven, die teilweise schon von Langley und Anderson[1]) und Jost[2]) beschrieben sind, wurden entsprechend den Jostschen Angaben als Bauchsympathikusfasern oder untere Grenzstrangfasern bezeichnet.

Es wurde ferner gezeigt, daß der Vagus nicht als scharf getrennter rechter und linker Vagus zur Niere zieht, sondern daß für die Innervation beider Nieren nur der dorsale Vagusast, der seine Fasern in erster Linie aus den rechten Vagus bezieht, in Betracht kommt. Dieser dorsale Vagusast bildet hinter dem Magen meist ein wirres Geflecht, aus dem dann einzelne Äste in die beiden Ganglia coeliaca eintreten. Diese selbst stehen wiederum durch zahlreiche Anastomosen untereinander in Verbindung. Aus dem Ganglion coeliacum entspringen dann erst die zur Niere ziehenden Nerven, in denen die Vagusfasern enthalten sein können. Direkte Vagusäste zur Niere konnten nicht beobachtet werden.

Bei unseren Versuchen zeigte es sich, daß es für die Durchschneidung verschiedener Nerven besser war, die Niere aus ihrem Bett zu luxieren und nach der entgegengesetzten Seite umzulegen. Diese Verlagerung bedingt allerdings eine etwas andere Verlaufsrichtung der einzelnen Nerven. Deshalb seien kurz an Hand der untenstehenden Skizze (Abb. 1) die Lageverhältnisse der Nierennerven beim Hunde geschildert, wie sie sich bei umgelegter Niere darstellen. Der Splanchnicus major entspringt in der Brusthöhle am elften Grenzstrangganglion und tritt durch das Zwerchfell über den medialen Zwerchfellpfeiler nach dem Ganglion splanchnicum, das häufig auch nach der Niere zu vom Splanchnicus major abgetrennt ist.

Hier teilt sich der Splanchnicus major in zwei Teile, von denen der eine zum Ganglion coeliacum zieht, während der andere unter der Nebenniere zu den Renalganglien tritt. Diese Fasern sind meist verdeckt und treten erst nach Entfernung der Nebenniere deutlich

---

1) J. H. Langley und H. K. Anderson, Journ. of physiol. 1896, Bd. 20, S. 372.

2) W. Jost, a. a. O.

hervor. Ebenso sind die zur Niere ziehenden Äste aus dem Ganglion coeliacum nicht vollständig zu sehen. Dagegen lassen sich aber die oberen und unteren Bauchsympathicusfasern sehr gut darstellen. Die ersteren entspringen aus dem 12. und 13. Grenzstrangganglion (elftes Ganglion = Splanchnicus major Abgang), teilweise noch in der Brusthöhle, und treten über den Zwerchfellpfeiler zu den Renalganglien bzw. zur Niere. Mit dem Splanchnicus major zusammen verläuft

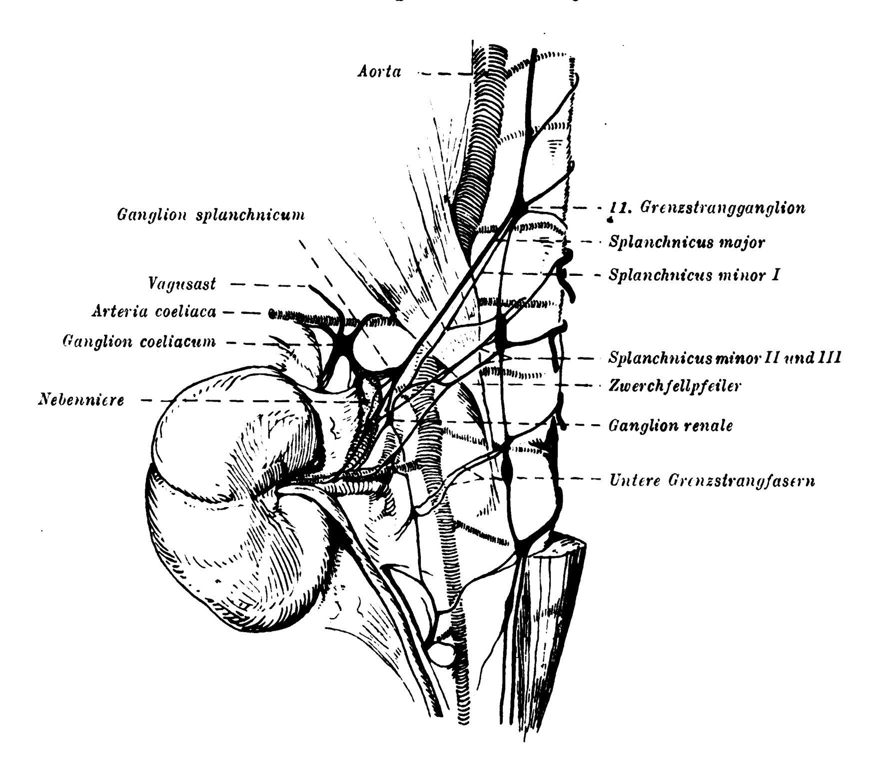


Abb. 1. Nerven der linken Niere vom Hund. Die Niere ist aus ihrem Bette luxiert und nach der rechten Seite umgeklappt[1]).

der Splanchnicus minor I und zieht, wenn er nicht mit ihm verwachsen ist, parallel zu ihm zum Ganglion splanchnicum. Manchmal tritt er in dieses ein, häufiger zieht er daran vorbei und verläuft über die Ganglia renalia zur Niere. Da er funktionell, wie unsere Untersuchungen ergaben, mit den beiden folgenden, teilweise noch in der

1) Die Abbildungen verdanken wir sämtlich Herrn Oberzeichner August Vierling vom anatomischen Institut Heidelberg, der sie teils nach den Präparaten, teils nach unseren Skizzen ausführte.

Brusthöhle entspringenden Nerven, die von Hirt als Bauchsympathicusfasern bezeichnet wurden, identisch ist, bezeichnen wir diese Nerven jetzt als Nervi splanchnici minores I, II und III. Wir wählen diese Bezeichnung, um keine neuen Namen einzuführen, obwohl diese Nerven mit den eigentlichen Eingeweiden nichts zu tun haben und nur die Niere versorgen. Unterhalb dieser Splanchnici minores folgen nun die unteren Bauchsympathicusfasern. Diese treten beim Hunde häufig über eine Schlingenbildung um die Arteria renalis und teilweise über den Plexus aorticus zur Niere (s. Abb. 1). Bei unserer Präparation fiel uns auf, daß die Nervi splanchnici minores anscheinend nur über den Grenzstrang herüber ziehen, ohne besonders innige Verbindung mit ihm einzugehen. Dies führte zu weiteren Untersuchungen über den Faserverlauf, die von Hirt ausgeführt werden und noch nicht abgeschlossen sind. Wir verfolgten aber doch präparatorisch die Rami communicantes zentralwärts und gelangten bis zum Spinalganglion, ohne makroskopisch feststellen zu können, ob die Nerven aus der vorderen oder hinteren Wurzel ihren Ursprung nehmen.

Der Nervus vagus tritt, an unserem Präparat nicht dargestellt, nach Plexusbildung in das Ganglion coeliacum ein.

Sein weiterer Verlauf ist nicht mehr zu sehen, da die aus dem Ganglion coeliacum entspringenden Nerven zur Niere verdeckt sind.

C. Methodik.

1. Experimentelle Versuchsanordnung.

Bei der Anordnung der Versuche gingen wir nach der schon von Rohde und Ellinger geübten Methode vor, d. h. wir durchschnitten die Nerven auf der einen Seite und benutzten die Niere der anderen Seite als Kontrollorgan. Beim akuten Versuch wurden zuerst der Harn für eine Normalperiode aufgefangen und dann folgten in Abständen die verschiedenen Nervendurchschneidungen, die stets einer neuen Beobachtungsperiode vorausgingen. Beim sogenannten chronischen Versuch wurden die Nerven unter aseptischen Kautelen durchschnitten, die Bauchdecken- und Hautwunde wieder geschlossen und die Harnuntersuchung nach Tagen oder Wochen ausgeführt. Sämtliche Nerven wurden von der Bauchhöhle aus durchschnitten, die Eingeweide während des Eingriffes mit Tüchern bedeckt, die mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung getränkt waren. Die Durchschneidung des Nervus splanchnicus major und minor I, des Vagus und anfänglich des unteren Grenzstranges erfolgte bei normaler Nierenlage. Für die weiteren Eingriffe am unteren Bauchsympathikus und die Durchschneidung der Splanchnici minores zeigte es sich vorteilhafter, wenn die Niere in der oben beschriebenen Weise nach der entgegengesetzten Seite gelegt wurde. Diese Methode verursachte keine Störung der Nierenfunktionen und gewährleistete ein sehr rasches Auffinden der einzelnen Nierennerven. Die Eingriffe riefen in der Regel

keine Anurie hervor, doch waren einige wenige Tiere außerordentlich empfindlich und reagierten auf den geringsten Eingriff mit länger dauernder doppelseitiger Anurie. Nach dem Versuch wurde jedes Tier sorgfältig unter der binokularen Lupe präpariert und die noch vorhandenen Nervenreste skizziert. Die Durchschneidung der hinteren und vorderen Wurzeln wurde zunächst intra-, dann extradural ausgeführt. Die Technik war die übliche der Laminektomie.

Die streng einseitige Durchschneidung des Nervus vagus, wie sie bei der von uns geübten Methode mit der rechten Niere als Kontrollorgan erforderlich ist, hat erhebliche Schwierigkeiten. Wie aus den anatomischen Darstellungen hervorgeht, tritt der dorsale Vagusast unter starker Plexusbildung in die Ganglia coeliaca ein. Wenn nun der Nervus vagus einseitig durchschnitten werden soll, dann ist es nur so möglich, daß man ihn dicht vor dem Eintritt in das Ganglion coeliacum durchtrennt. Dies kann bei der ausgiebigen Plexusbildung des Vagus selten mit absoluter Sicherheit durchgeführt werden, da fast immer noch Ästchen zum rechten Ganglion coeliacum mit durchschnitten werden. Die Durchschneidung des Vagus an der Kardia trifft natürlich die Fasern für beide Ganglien. Bei der Durchschneidung am Halse werden ebenfalls Fasern für beide Nieren getroffen, da beide Vagi am Ösophagus anastomosieren, wenn sich auch der dorsale Vagusast überwiegend aus den Fasern des rechten Vagus zusammensetzt. Zu beachten ist noch, daß bei der Durchschneidung am Halse der Sympathicus mit durchschnitten wird, der beim Hunde mit dem Halsvagus zusammen verläuft. So versuchten wir also, den Vagus am Ganglion coeliacum zu durchtrennen, was uns auch in einigen wenigen Fällen gelang.

In einigen Versuchen wurden zur Unterbrechung der Nervenfasern an den Umschaltestellen einzelne Ganglien mit 0,1% Nikotinlösung bepinselt.

Als Versuchstiere dienten im wesentlichen Hunde. Zum Vergleich wurden auch Katzen und Kaninchen herangezogen. Die Katzen sind für Diureseversuche wenig geeignet, weil sie einmal wegen des geringen Wassergehaltes ihrer Gewebe nur relativ wenig Urin liefern; dafür bieten sie allerdings den Vorteil, daß geringe Mengen von Diuretizis einen verhältnismäßig großen Effekt haben. Andererseits sind die Uretheren wegen ihres kleinen Lumens und der sehr starken Muskulatur nur schwer und mit sehr feinen Kathedern zu kathederisieren. Auch bei Kaninchen ist die Dauerkathederisierung erschwert durch die außerordentlich zarte Schleimhaut, die die Uretheren auskleidet und die bei länger dauerndem Versuche und geringster Unruhe des Tieres stets zu Blutungen und Verstopfungen der Katheder führt. In der Annahme, daß große Hunde besonders reichlich Urin liefern, benutzten wir zunächst nur Tiere über 10 kg. Im Verlauf der Untersuchung stellte es sich aber heraus, daß ganz junge Tiere unter drei Monaten infolge größeren Wasserreichtums der Gewebe für die Versuche am günstigsten waren. Namentlich für die Durchschneidung der vorderen und hinteren Wurzeln bewähren sich junge Tiere am besten, da die Laminektomie bei großen Hunden einen verhältnismäßig schwereren Eingriff darstellte als bei den jungen Tieren mit weichen Wirbeln. Die zum Versuche verwandten Hunde erhielten gemischte Nahrung, die jungen daneben reichlich Milch, die Katzen reine Fleisch-

nahrung, die Kaninchen im Anfang Rüben, später Hafer und Wasser, da der bei der Rübendiät stark alkalische Harn leicht die Uretherenkatheder durch ausfallende Phosphate verstopft. Alle Versuchstiere hungerten 24 Stunden vor Versuchsbeginn.

Um den Wasserverlust während des Versuches auszugleichen, wurde je nach Bedarf physiologische Kochsalzlösung subkutan verabreicht. In einzelnen Fällen erhielten die Tiere nach größeren Eingriffen Hexeton in 1%iger Lösung intravenös oder Oleum camphoratum forte subkutan. Über die jeweiligen Dosen geben die Protokolle Auskunft.

2. Analytische Versuchsanordnung.

Der Urin wurde aus beiden Uretherenkathedern in graduierten Meßzylindern aufgefangen und so die Harnmenge bestimmt. Die Dauer der Auffangperioden richtete sich nach der Urinmenge der spärlicher harnbildenden Niere. Sobald die zur Untersuchung erforderliche Menge von etwa 5 ccm auf der schwächer Harn produzierenden Seite erreicht war, wurde unterbrochen und der aufgefangene Harn sofort untersucht. Um namentlich dann, wenn das Verhältnis der Harnmenge auf beiden Seiten sehr stark variierte, eine hinreichende Urinportion zu erhalten, wurde 10%iges Natriumchlorid als Diuretikum in die Halsvene injiziert. Die angewandten Mengen sind jeweils in den einzelnen Versuchsprotokollen verzeichnet.

In den einzelnen Harnportionen wurden folgende Faktoren bestimmt:

1. Die Menge durch Ablesung in graduiertem Meßzylinder.

2. Die Chloride nach Bang. 0,1 ccm Harn werden mit wenigen Tropfen 7%iger Kaliumchromatlösung als Indikator versetzt, mit 10 ccm 96%igem Alkohol überschichtet und mit n/100 Silbernitratlösung titriert.

3. Das spezifische Gewicht wird in einem Ostwaldschen Pyknometer bestimmt.

4. Die Wasserstoffionenkonzentration wird mit der Indikatorenmethode nach L. Michaelis bestimmt. Hierzu wird 1 ccm Harn auf 6 ccm mit 2%iger Kochsalzlösung verdünnt.

5. Die Titrationsazidität wird durch Titration mit n/100 Natronlauge unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator bestimmt.

6. Zur Bestimmung des Ammoniaks werden je 0,5 ccm Harn in einen Mikrokjeldahlkolben mit wenig Paraffinum liquidum überschichtet; der Kolben mit einem doppelt durchbohrten Gummistopfen verschlossen. In die eine Bohrung ragt ein oben trichterförmig erweitertes Glasrohr bis auf den Boden des Gefäßes, während durch die zweite Bohrung des Stopfens ein unmittelbar unter dem Stopfen endendes U-Rohr, das in der Mitte des wagerechten Teils eine kugelförmige Erweiterung trägt, die Verbindung mit der Vorlage herstellt. Die Vorlage stellt ein Spitzglas dar und ist mit einem doppelt durchbohrten Korken verschlossen. Ein gerades Glasrohr ragt bis auf den Boden der Vorlage und wird durch einen Schlauch mit dem distalen Ende des oben genannten U-Rohrs verbunden, während durch die zweite Bohrung ein kurzes Glasrohr zu einer Luftpumpe führt. Die Vorlage wird mit 5 ccm n/100 Schwefelsäure und etwas destilliertem Wasser beschickt, der Kjeldahlkolben in ein Wasserbad von 40—45° versenkt und ein langsamer Luftstrom durch das ganze System gesaugt. Nun

gibt man in den Trichter des Kjeldahlkolbens 2 ccm gesättigte Natriumcarbonatlösung und treibt das Ammoniak in die Vorlage über. Nach einer halben Stunde ist der Prozeß beendet, und die Ammoniakmenge wird durch Rücktitration der überschüssigen Schwefelsäure mit n/100 Natronlauge unter Verwendung von Methylrot (0,1 g Methylrot in 300 ccm 96 $^0/_0$igem Alkohol und 200 ccm Wasser) als Indikator unmittelbar in der Vorlage bestimmt.

7. Die Gesamtsäure ergibt sich als Summe der Titrationsazidität und des Ammoniaks.

8. Der Gesamtstickstoff wird nach einem modifizierten Mikrokjeldalverfahren bestimmt. Es kommen je 0,2 ccm Harn zur Veraschung. Die Titration erfolgt mit n/100 Natronlauge gegen n/100 Schwefelsäure in der Vorlage unter Verwendung von Methylrot als Indikator.

9. Der Ammoniakquotient, d. h. der Anteil des Ammoniaks am Gesamtstickstoff ergibt sich als Quotient der gefundenen Ammoniak- und Gesamtstickstoffmenge.

10. Die Harnsäure wird kolorimetrisch nach dem von Benedikt und Franke[1]) beschriebenen Verfahren bestimmt. Je 0,5 ccm Harn werden in einem 50 ccm-Kolben mit 9,5 ccm destilliertem Wasser verdünnt, mit 5 ccm 5 $^0/_0$igem Natriumzyanid versetzt. Hierzu fügt man 1 ccm Arsenphosphorwolframsäure (100 g Natriumwolframat, 50 g Arsensäure, 25 ccm 85 $^0/_0$ige Phosphorsäure, 20 ccm konz. Salzsäure auf 1 l mit Wasser aufgefüllt), nach Umschütteln wird nach 5 Minuten zur Marke mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Die entstehende Blaufärbung wird im Kolorimeter mit der Blaufärbung einer Harnsäurestandardlösung verglichen, die in 10 ccm 0,2 mg Harnsäure enthält. Als Kolorimeter wurde ebenso wie zur Bestimmung der Phosphorsäure zunächst ein altes Dubosqueskolorimeter, später das von der Firma E. Leitz hergestellte Kolorimeter nach Bürker verwandt, das wir der Güte der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft verdanken.

11. Die Bestimmung der Phosphorsäure erfolgt nach der von Briggs[2]) angegebenen Modifikation des Verfahrens von Bell und Doisy[3]). Je 0,5 ccm Harn werden in einem 50 ccm-Kolben mit etwa 40 ccm destilliertem Wasser verdünnt; hierzu fügt man 2,5 ccm Molybdänsäure (25 g Ammoniummolybdat, 75 ccm konz. Schwefelsäure, dest. Wasser auf 500,0 ccm), 0,5 ccm 20 $^0/_0$ige Natriumsulfitlösung, 0,5 ccm 0,5 $^0/_0$ige Hydrochinonlösung und destilliertes Wasser bis zur Marke. Nach halbstündigem Stehen wird die Blaufärbung im Kolorimeter mit einer ebenso behandelten Phosphorsäurestandardlösung verglichen, die 0,1 mg Phosphor im ccm enthält.

Die Bestimmung der Harnsäure und Phosphorsäure wurde erst im Laufe der Versuche aufgenommen und mußte auch dann wegen ungenügender Harnmenge zuweilen unterbleiben.

12. Ebenfalls nur in einem Teile der Versuche wurde das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes bestimmt. Es wurden einige ccm Blut aus der Carotis entnommen und in einem kleinen Gefäß aufgefangen, das pulverisiertes Natriumoxalat enthielt. Das Blut wurde dann im Tono-

---

1) St. R. Benedikt und E. Franke, Journ. of biol. chem. 1922, Bd. 52, S. 387.

2) A. P. Briggs, Ebenda 1922, Bd. 53, S. 13.

3) R. D. Bell und E. A. Doisy, Ebenda 1920, Bd. 44, S. 55.

meter bei 37° etwa eine halbe Stunde mit einem 4—5% CO_2 haltet Gasgemisch geschüttelt. Dann wurde der Kohlensäuregehalt des Blutes im Differentialmanometer nach Barcroft bestimmt. Für die Ausführung dieser Bestimmungen sind wir Herrn Dr. K. Zipf, der sie sofort nach der Entnahme vornahm, zu großem Dank verpflichtet.

Bei einem Teil der chronischen Versuche 27, 28, 29, 30 und 31 versuchten wird die Niere intra vitam mit Trypanblau zu färben. Wir injizierten in die Halsvene ein- oder zweizeitig eine körperwarme 1%ige Trypanblaulösung in physiologischer Kochsalzlösnng, verfolgten die Ausscheidung, töteten die Tiere verschiedene Zeiten nach der Injektion und fixierten die Nieren sofort nach der Tötung. Die Einzelheiten sind jeweils aus den Protokollen ersichtlich. Die Untersuchung der Nieren ist noch nicht zum Abschluß gelangt. Falls sich nennenswerte Resultate ergeben, sollen die Versuche fortgesetzt und über sie zusammenfassend berichtet werden.

D. Ergebnisse.

1. Normalperiode.

Bei allen Versuchen, bei denen das Operationsergebnis nicht längere Zeit nach dem Eingriff, sondern unmittelbar nach der Operation festgestellt wurde, beobachteten wir zunächst in einer Normalperiode die Urinausscheidung der beiden intakten Nieren. Bei den sogenannten chronischen Versuchen, bei denen zwischen Nervendurchschneidung und Feststellung ihrer Wirkung Tage oder Wochen verstrichen, mußten wir bei der von uns gewählten Versuchsanordnung auf die Normalperiode verzichten. Die beiden Nieren liefern bei allen Tierarten in der Regel fast identische Mengen Urin von gleicher Beschaffenheit, gleicher Konzentration der einzelnen Komponenten. Differenzen von über 30% müssen schon Verdacht auf das Vorliegen pathologischer Verhältnisse hervorrufen. Unbedingt übereinstimmend ist stets die Wasserstoffionenkonzentration. Bei nervenintakten Nieren hängt die Wasserstoffionenkonzentration völlig von der Kohlensäurespannung des Blutes ab, wovon wir uns in den Versuchen 1, 2, 3 und 4 überzeugten. Die Wasserstoffionenkonzentration des Harns ist um so größer, je niedriger das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes ist. Über die absolute Höhe der Alkalireserve im Blut gibt jedoch die Wasserstoffionenkonzentration des Harns keine Auskunft, da das Verhältnis von Kohlensäurebindungsvermögen bei den einzelnen Tieren verschieden ist. Größere Differenzen in Harnmenge oder -beschaffenheit treten auf, wenn das Nierengewicht auf beiden Seiten beträchtlich voneinander abweicht, wie in Versuch 5, wo die linke Seite etwa die dreifache Urinmenge lieferte, beide Urine aber quantitativ gleich zusammengesetzt waren. Ein anderer Typus von Harndifferenzen der beiden Nieren wird durch Versuch 15 repräsentiert.

Hier liefert die rechte Seite etwa um die Hälfte mehr Urin als die linke. Mit Ausnahme von Kochsalz, das der Wasserausscheidung parallel geht, ist aber die Konzentration der übrigen Harnkomponenten auf der linken Seite um etwa 50 % gesteigert, so daß beide Nieren die gleichen absoluten Mengen der Fixa ausscheiden. Die Wasserstoffionenkonzentration ist beiderseits gleich und erfährt erst nach Entfernung des unteren Grenzstrangs eine Änderung. Die Ursache für diese Regelwidrigkeit besteht in einer akuten Glomerulonephritis der linken Niere. In Versuch 34, wo derselbe Urinbefund vorlag, fanden sich in der linken Niere multiple Abszesse, voraussichtlich von einer Pyelitis ausgehend vor.

Der Versuch 4 an der Katze zeigt Verhältnisse, die zwischen beiden Typen stehen. Die Nieren wurden hier nicht histologisch untersucht. Alle übrigen Tiere wiesen in der Normalperiode auf beiden Seiten übereinstimmende Urinwerte auf.

2. Durchschneidung der unteren Grenzstrangfasern bzw. Entfernung des Grenzstrangs.

Bei den Durchschneidungsversuchen haben wir in erster Linie die Befunde verwertet, die wir nach dem ersten operativen Eingriffe gewonnen haben. Doch haben wir, um die einzelnen Versuchstiere auszunutzen, weitere Durchschneidungen vorgenommen. Durch Vergleich der Veränderungen der Urinbefunde nach der einzelnen Durchschneidung lassen sich auch die späteren Eingriffe für die Bewertung heranziehen. Die absoluten Werte von Urinmenge und Beschaffenheit können für die Deutung der Eingriffsfolgen nicht in Frage kommen, da die Urinbeschaffenheit durch äußere Einflüsse bei länger dauernden Versuchen sich verändert. Lediglich das Verhältnis der von beiden Nieren gewonnenen Urine zueinander kann uns über die Durchschneidungsfolgen orientieren. Unter diesen Umständen war es auch ohne weiteres erlaubt, Kochsalz als Diuretikum zu verabreichen, da ja beide Nieren in gleicher Weise betroffen wurden. Die Bedingungen der Kochsalzausscheidung werden hierdurch allerdings beeinflußt.

Die Ausschaltung der unteren Grenzstrangfasern konnte auf zwei Arten erfolgen, einmal durch Aufsuchung und Durchtrennung der einzelnen unterhalb des Zwerchfells abgehenden unmittelbar zur Niere oder zum Ganglion renale verlaufenden Äste, oder aber durch Entfernung des Grenzstrangs selbst vom Zwerchfell abwärts über etwa drei Ganglien hinweg. In der Regel wählten wir den letzteren Weg, weil wir so sicher waren, keinen der in der Tiefe der Bauchhöhle liegenden einzelnen Faser zu übersehen. Die Er-

gebnisse für die Harnausscheidung waren in beiden Fällen identisch. Im Beginn der Untersuchung, als uns der funktionelle Unterschied der unteren Splanchnici minores und der unteren Grenzstrangfasern noch nicht bekannt war und auch vereinzelt späterhin, wo wir uns am lebenden Tier über die Zugehörigkeit der Fasern zu der einen oder anderen Nervengruppe nicht klar werden konnten, beschränkten sich unsere Durchtrennungen nicht auf das Gebiet der unteren Grenzstrangfasern, und das Bild des Urins nach dem Eingriff stellt sich als Komponente der Ausschaltung beider Nerveneinflüsse dar.

Wenn wir zunächst die Folgen der isolierten Durchtrennung der unteren Grenzstrangfasern oder der Entfernung des Grenzstrangs in ihrem Abgangsgebiet betrachten, wie sie in den Hundeversuchen 3, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 27, 32 und 38 vorlag, so finden wir ganz charakteristische Veränderungen der Urinqualitäten nach der Nervenausschaltung. Zunächst besteht kein erheblicher Einfluß auf die Menge, den Kochsalzgehalt, das spezifische Gewicht. Beträchtlich vermehrt ist in allen Fällen die Ammoniakausscheidung und vor allem der Anteil des Ammoniaks an der Gesamtmenge des ausgeschiedenen Stickstoffs, kurz Ammoniakquotient genannt, ferner die Gesamtsäure, und in den Fällen, in denen sie untersucht wurde, auch die Phosphorsäure. Der Gesamtstickstoff ist zuweilen unverändert, meist aber geringfügig herabgesetzt. Auf die Harnsäureausscheidung sind die unteren Grenzstrangfasern ohne Einfluß. Stets verändert, in der Regel vermindert, in wenigen Fällen aber schwach vermehrt, ist die Titrationsazidität. Das Auffälligste ist aber die Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration, die sonst auch von pathologisch veränderten Nieren, wie in Versuch 15 und 34 zäh festgehalten wird. Die Wasserstoffionenkonzentration ist in einem Teil der Fälle vermehrt und in annähernd ebensovielen vermindert. Das beruht offenbar auf der vermehrten Ammoniak- und Phosphat-, vielleicht auch auf der nicht untersuchten Sulfatausscheidung, für die nach der Durchtrennung der unteren Grenzstrangfasern der Hemmungsmechanismus fortfällt. Je nachdem, ob die Niere nun mehr alkalischen Ammoniak oder relativ saure Phosphate ausschwemmt, tritt eine Steigerung oder Herabsetzung der Wasserstoffionenkonzentration ein.

Die Ammoniakbildung ist nach den Untersuchungen von Benedikt und Nash[1]) eine Funktion der Niere, da im Blut Ammoniak nicht oder nur in unendlich geringen Mengen vorkommt. Auf die von Henriques und Gottlieb[2]) angeschnittene Streitfrage, ob im Blut

1) St. R. Benedikt und T. P. Nash, a. a. O.

2) V. Henriques und E. Gottlieb, Hoppe-Seiler 1924, Bd. 138, S. 254.

überhaupt Ammoniak vorkommt oder nicht, soll hier nicht eingegangen werden. Diese Ammoniakbildung in der Niere steht unter unmittelbarem Einfluß des Nervensystems und erfährt durch die unteren Grenzstrangfasern eine Hemmung. Die Versuche beweisen also zum ersten Male, daß eine vitale Funktion der Niere, die Ammoniakbildung, vom Nervensystem reguliert wird.

In Versuch 1, 2, 5, 6, 11, wo neben den unteren Grenzstrangfasern, auch ein mehr oder minder großer Teil der Splanchnici minores ausgeschaltet wurde, erfuhr das Harnbild auch hinsichtlich der Menge der Chlorausschwemmung und des spezifischen Gewichts eine Veränderung, wie sie als Folge der Durchtrennung der Splanchnici minores anzusehen ist und weiter unten geschildert wird. Die Versuche 22, 23 und 24 am Kaninchen verliefen analog den Hundeversuchen, ebenfalls der Versuch 10 an der Katze, soweit es den Ammoniak und die Wasserstoffionenkonzentration anlangt. Die Harnmenge war dagegen ohne Verletzung der Splanchnici minores beträchtlich erhöht. Das gleiche Bild zeigt die Harnmenge in Versuch 4 an der Katze, bei dem allerdings schon in der Normalperiode beträchtliche Mengendifferenzen vorhanden waren. Dieser Befund bedarf noch der weiteren Aufklärung. In den meisten Fällen zeigt sich nach Ausschaltung der unteren Grenzstrangfasern eine geringe Verminderung der Harnmenge, die ausbleibt, wenn eine Durchschneidung der Splanchnici minores vorausgeht. Diese Verminderung ist jedoch so gering, daß sie innerhalb der normalen Schwankungen der Harnausscheidung liegt, wegen ihres konstanten Auftretens aber erwähnt werden soll. Eine Ausnahme hiervon bilden die Versuche 23 am Kaninchen und 38 am Hunde. In beiden Fällen erstreckte sich die Entfernung des Grenzstrangs sehr weit abwärts herab und in beiden Fällen fand sich eine beträchtliche Verminderung der Urinmenge auf der entnervten Seite. Ob dieser Befund dem Zufall zuzuschreiben ist, konnten wir im Verlauf unserer Untersuchungen nicht entscheiden. Unterhalb des dritten Bauchganglions ziehen nur noch Nerven zum Plexus aorticus und es wäre denkbar, daß von dort aus retrograd eine Beeinflussung der Nierendurchblutung erfolgte.

Die durch die Nervenausschaltung gesetzten Veränderungen bleiben voll erhalten, wenn die Untersuchung des Harns erst Tage oder Wochen nach der Durchschneidung erfolgt, wie aus Versuch 3, 9 und 27 hervorgeht.

Über den Weg, den die unteren Grenzstrangfasern beim Austritt aus dem Rückenmark beschreiten, sollte uns die Wirkung der Durchschneidung der vorderen und hinteren Wurzel Aufschluß geben.

Während eine Durchschneidung der hinteren Wurzeln in der Abgangsgegend der unteren Grenzstrangfasern auf Ammoniakausscheidung und Wasserstoffionenkonzentration des Harns ohne Einfluß war, zeigte sich nach Durchtrennung der vorderen Wurzeln der entsprechenden Segmente ein Harnbild, das dem nach Durchtrennung der unteren Grenzstrangfasern völlig entsprach (Versuch 17, 19, 40, 41, 49), so daß man annehmen muß, daß die unteren Grenzstrangfasern durch die vorderen Wurzeln das Rückenmark verlassen. Nach Nikotinbepinselung der Grenzstrangganglien, aus denen die Fasern zur Niere entspringen, bot sich hinsichtlich Ammoniakbildung und Wasserstoffionenkonzentration das gleiche Bild, wie nach Durchschneidung (Versuch 44), lediglich die Phosphatausscheidung war in Gegensatz zu den sonstigen Versuchen vermindert, so daß auf eine Umschaltung in den Grenzstrangganglien geschlossen werden muß[1]. Bisher wurde der Einfluß der vom Grenzstrang zur Niere ziehenden Fasern auf das Harnbild nur von Jost[2] untersucht. Da sich seine Untersuchungen aber lediglich auf Harnmenge und Kochsalzausscheidung erstreckten, die beide durch die unteren Grenzstrangfasern nicht beeinflußt werden, so ist es nicht sicher, ob es sich bei den von Jost untersuchten Fasern um diese oder um die unteren Splanchnici minores handelt. Seine Ergebnisse sprechen dafür, daß er wohl im wesentlichen den Einfluß der Splanchnici minores beobachtet hat, da er den Fasern einen Einfluß auf die Wasser- und Kochsalzausscheidung zuschreibt.

3. Durchtrennung des Splanchnicus major.

Aus den oben besprochenen anatomischen Verhältnissen erhellt, daß die Trennung des Splanchnicus major von dem obersten Splanchnicus minor und seine isolierte Durchschneidung nicht leicht durchzuführen ist; denn die beiden Nerven liegen meist in der für die Durchschneidung erreichbaren Gegend, der Bauchhöhle über dem Zwerchfellpfeiler, in einer gemeinsamen Scheide. So kommt es, daß die früheren Untersucher entweder überhaupt nur von dem Splanchnicus sprechen, oder da, wo sie Splanchnicus major und minor unterscheiden, immer den Splanchnicus major mit dem obersten Splanchnicus minor gemeinsam durchschnitten oder gereizt haben. Der Verlauf der beiden Nerven zueinander ist individuell stark wechselnd. Uns kam insofern ein glücklicher Umstand zu statten, als wir zu

1) Die Nikotinversuche stellen einen Teil der von Hirt vorgenommenen Untersuchungen über den Faserverlauf der Nierennerven dar, über die an anderer Stelle berichtet wird.

2) W. Jost, a. a. O.

unseren Versuchen unter anderen fünf Hunde aus demselben Wurf benutzten, bei denen beide Nerven völlig getrennt verliefen. Aber auch sonst gelang es uns in der Regel, die Nerven aus ihrer gemeinsamen Perineurium auszuschälen und getrennt zu durchschneiden. Ja auch bei einem Kaninchen, bei dem die Verwachsung in der Regel wesentlich inniger ist, konnten wir in einem Falle eine völlige Trennung vornehmen. In einigen Fällen war jedoch die Trennung unmöglich und die Resultate der Durchschneidung boten das Bild, das sich aus der Wirkung des doppelten Nervenausfalls zusammensetzt. Die Durchschneidung nahmen wir an zwei verschiedenen Stellen vor. Einmal zwischen dem Austritt aus dem Grenzstrang und dem Ganglion splanchnicum, das andere Mal zwischen Ganglion splanchnicum und Ganglion coeliacum. Die Veränderungen des Harnbildes, die nach den Durchschneidungen an beiden Stellen entstehen, sind durchaus verschieden und müssen daher getrennt besprochen werden.

Die isolierte Durchschneidung des Splanchnicus major beim Hunde weder vor dem Ganglion splanchnicum noch zwischen Ganglion splanchnicum und coeliacum hat irgendeinen Einfluß auf Menge, Kochsalzausscheidung und spez. Gewicht (Versuche 2, 3, 11, 12, 28, 36). In den Versuchen (7, 13, 33, 37 und 38), wo neben dem Splanchnicus major auch der oberste der Splanchnici minores durchtrennt wurde, trat infolge Ausfalls des letzteren Nervs auch eine Vermehrung der Menge zum Teil des Chlors und Verminderung des spez. Gewichts ein. Die Durchschneidung des Splanchnicus major vor dem Ganglion splanchnicum läßt den Gesamtstickstoff in der Regel unverändert oder ruft eine geringe Verminderung hervor. In einigen Fällen, vor allem da, wo das Ganglion splanchnicum fehlt, tritt jedoch eine beträchtliche Erhöhung ein (Versuch 3 und 13). Die Ammoniakbildung und der Ammoniakquotient sind stets herabgesetzt, ebenso die Phosphorsäure und die Gesamtsäure. Die Titrationsazidität ist bald erhöht, bald erniedrigt. Die Wasserstoffionenkonzentration ist stets beträchtlich verändert, in der Regel erhöht, in einem Falle (Versuch 36) vermindert. Hier gilt bezüglich der Richtung der Änderung das bei der Wirkung der unteren Grenzstrangfasern Gesagte in umgekehrtem Sinne. Die geschilderte Wirkung der Splanchnicus major-Ausschaltung vor dem Eintritt ins Ganglion splanchnicum ruft auf Ammoniak, Phosphorsäure, Gesamtsäure und Wasserstoffionenkonzentration des Harns die entgegengesetzte Wirkung hervor, wie die Durchtrennung der unteren Grenzstrangfasern. Die beiden Nerven verhalten sich also antagonistisch (Versuch 2, 7, 11, 12, 37). Eine Differenz zwischen akutem und chronischem Versuch besteht

nicht. Da wo die Durchschneidung des Splanchnicus major zwischen Ganglion splanchnicum und coeliacum erfolgt, wie in Versuch 13 und 38, fällt in erster Linie eine äußerst geringe Veränderung des Harnbilds auf. In Versuch 3, wo sich die Entfernung vom Zwerchfellpfeiler über das Ganglion splanchnicum bis zum Ganglion coeliacum hinzieht, ist die Wirkung dieselbe wie nach Durchschneidung vor dem Ganglion splanchnicum. Auf der Strecke zwischen Ganglion splanchnicum und coeliacum müssen also Fasern verlaufen, denen eine besondere Funktion für die Niere nicht zukommt. Beim Kaninchen ruft die Durchtrennung des Splanchnicus major das gleiche Bild hervor (Versuch 26).

Die Diskussion dieser Versuchsergebnisse, die im Gegensatz zu den meisten früheren Befunden stehen, wird zweckmäßig erst im Anschluß an die Ergebnisse der Splanchnicus minor-Ausschaltung besprochen.

4. Durchtrennung der Splanchnici minores.

Die Ausschaltung der Splanchnici minores konnte auf zwei Arten erfolgen, entweder durch Aufsuchen der einzelnen feinen Fasern und Durchschneidung derselben, oder durch Entfernung des Grenzstrangs mit den abgehenden Fasern in ihrem Ursprungsgebiet. Die Wirkung auf das Harnbild ist in beiden Fällen die gleiche. Hier ist in erster Linie die Vermehrung der Harnmenge und die Verminderung des spez. Gewichts in die Augen fallend. Gänzlich unbeeinflußt bleibt stets die Wasserstoffionenkonzentration. Die Ausscheidung der Fixa ist relativ stets vermindert, absolut aber auf beiden Seiten annähernd gleich, manchmal auf der entnervten Seite um ein geringes erhöht. Eine Sonderstellung nehmen die Chloride ein. Bei normalem Kochsalzspiegel im Blut ist die Kochsalzausscheidung auf der entnervten Seite relativ vermindert, in der Regel aber nicht so stark, daß die absolute Höhe der Kochsalzausscheidung nicht erhöht ist. Je höher der Kochsalzspiegel im Blute ansteigt — dies wurde durch Injektion von 10%iger Kochsalzlösung in die Halsvene hervorgerufen — desto stärker steigt die Ausscheidung im Harn an, so daß sie auf der entnervten Seite relativ über die Ausscheidung der intakten Seite ansteigt und daher absolut beträchtlich größere Mengen ausgeschieden werden. In beschränktem Maße gilt für die Phosphate ähnliches. Hund und Kaninchen verhalten sich völlig identisch (Versuch 1, 2, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 38, 39, 40, 10, 24, 26). Auch zwischen akutem und chronischem Versuch besteht kein Unterschied. Bei Durchschneidung einer der Fasern besteht lediglich eine quantitative Differenz gegenüber der Durchtrennung

aller Fasern. Nach Durchtrennung der hinteren Wurzeln vom 11. Dorsalsegment bis zum 3. Lumbalsegment fanden wir eine Veränderung des Harnbilds, die qualitativ der nach Durchschneidung der Splanchnici minores entsprach (Versuch 15, 16, 17, 19, 39, 40, 41), jedoch quantitativ beträchtlich geringer war, Vermehrung der Harnmenge und Verdünnung der Fixa mit Ausnahme der Chloride. Chronische und akute Versuche boten auch hier dasselbe Bild. Wir sehen also, daß die von den früheren Untersuchern nach Splanchnikusdurchtrennung stets beobachtete Harnflut eine Folge der Ausschaltung der Splanchnici minores ist, die sich von der Wirkung der Splanchnicus major-Durchtrennung völlig abscheiden läßt. Auch mit den Beobachtungen von Jost über die Wirkung der Bauchsympathikusfasern stimmen hinsichtlich der Wasserausscheidung unsere Versuche überein, wenn man annimmt, daß seine Versuche sich auf die unteren Splanchnici minores beziehen. Hinsichtlich der Kochsalzausscheidung können wir die Jostschen Versuche nicht bestätigen. Er schreibt seinen Fasern eine fördernde Wirkung zu, während wir keinen oder einen hemmenden Einfluß feststellen konnten. Vielleicht ist das auf das oben beschriebene Verhalten der Chloride zurückzuführen, das zuerst für die total entnervte Niere Hara unter Asher beschrieben hat und mit dessen Resultaten unsere Ergebnisse in gutem Einklang stehen. Eine besondere Erwähnung bedürfen noch die Innervationsverhältnisse der rechten Niere beim Kaninchen. Hier führt nach den Untersuchungen Hirts vom Splanchnicus major nur ein dünner Ast zur Niere, während alle übrigen Nerven aus verschiedenen Grenzstrangfasern zu einem dicken Stamm zusammentreten und zur Niere ziehen. Wie die Durchschneidung dieses Nerven ergab, verlaufen in ihm gemeinsam die unteren Grenzstrangfasern und die Splanchnici minores. Denn seine Durchtrennung ergab ein Harnbild, das sich aus dem nach Ausschaltung der unteren Grenzstrangfasern und der Splanchnici minores zusammensetzte (Versuch 24, 26).

Onkometrische Versuche zur Entscheidung, ob die durch Splanchnicus minor-Ausschaltung gesetzte Harnflut auf eine veränderte Durchblutung der Niere beruht, wurden nicht angestellt. Nach den Untersuchungen von Bradford[1]) und Asher und Pearce scheint es sicher zu sein, daß die Diurese nach Splanchnikusdurchschneidung auf Veränderung der Blutzufuhr beruht. Ein Gegensatz zu der Untersuchung Bradfords, die allerdings mit anderer Methodik vorgenommen wurde, besteht jedoch darin, daß nach den Bradfordschen Untersuchungen

1) J. R. Bradford, Journ. of physiol. 1889, Bd. 10, S. 358.

die Vasokonstriktoren für die Nierengefäße durch die vorderen Wurzeln des unteren Dorsalmarks verlaufen. Wir sahen hingegen nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln Harnflut auftreten, während nach Durchschneidung der vorderen Wurzeln sich die Harnmenge nicht änderte oder verringert wurde.

5. Durchschneidung des Vagus.

Außerordentlich undurchsichtig sind die Veränderungen des Harnbildes nach der Ausschaltung des Nervus Vagus. Das wird verständlich, wenn man die durch Hirt festgestellten anatomischen Verhältnisse berücksichtigt. Die früheren Untersucher haben bei ihren Versuchen den Vagus entweder am Hals oder an der Cardia durchschnitten oder gereizt. Da aber der hintere Vagus beide Ganglia coeliaca und auf diesem Wege voraussichtlich beide Nieren versorgt, so können Versuche, die eine Niere als Kontrollorgan zu verwenden, nur schwer zu einem Ergebnis führen, wenn man nicht, wie es Asher tat, die Kontrollniere vorher am Hilus entnervte. Wir suchten den Fehler auszuschalten, indem wir unmittelbar an der Eintrittsstelle ins Ganglion coeliacum den Nerv durchschnitten. Die Versuche 11 und 14 zeigen das Ergebnis. Auf die Harnmenge ist die Durchschneidung fast völlig ohne Einfluß. In beiden Versuchen läßt sich eine ganz unwesentliche Verminderung derselben feststellen. Auch alle übrigen Funktionen bleiben unbeeinflußt mit Ausnahme der Gesamtstickstoffausscheidung, die in Versuch 14 ganz beträchtlich vermehrt ist. Wurden nun nach Vagusdurchschneidung die Splanchnici minores durchtrennt (Versuch 9 und 14), so erhalten wir eine Harnflut, die beträchtlich größer ist, als wenn die letztere Durchtrennung allein ausgeführt wurde, ähnlich wie es Ellinger schon beobachtet hat. Analog wird auch die durch Splanchnicus minor-Ausschaltung entstehende Harnflut nach Vagusdurchschneidung enorm gesteigert (Versuch 7, 11, 13, 17). Durch Bepinselung des Ganglion coeliacum mit Nikotin wird bei Kaninchen und Hund die Harnmenge beträchtlich herabgesetzt unter gleichzeitiger Konzentration der Fixa (Versuch 44 und 45). Der Gesamtstickstoff und Harnsäure werden dabei beträchtlich erhöht.

Versucht man in diese Ergebnisse Klarheit zu bringen, so kann man sich vielleicht folgende Vorstellung von der Bedeutung des Vagus für die Nierenfunktion machen. Es verlaufen in ihm mindestens zwei verschiedene Fasern; einmal solche, die die Gesamtstickstoffausscheidung hemmen. Sie treten getrennt in die beiden Ganglia coeliaca ein. Diese Fasern schalten voraussichtlich im Ganglion coeliacum

um, wie der Versuch mit Nikotinbepinselung zeigt. Zweitens führt der Vagus Fasern, die auf die Wasserausscheidung von Einfluß sind. Sie gehen großenteils durch das linke Ganglion coeliacum und von da durch reichlich Anastomosen zum rechten Ganglion coeliacum. Eine Durchschneidung des Vagus an der Eintrittsstelle ins linke Ganglion coeliacum trifft beide Fasern. Beweis der geringe Einfluß der Vagusdurchschneidung auf die Harnmenge bei Verwendung der rechten Niere als Kontrollorgan. Die Fasern für die rechte Niere durchziehen aber das linke Ganglion coeliacum ohne Umschaltung, während die Fasern für die linke Niere hier umschalten, denn nach Bepinselung des linken Ganglion coeliacum wird die Harnmenge links herabgesetzt. Wenn man mit Asher im Vagus den Förderer der Wasserausscheidung sehen will, dann wäre die Wirkung des kombinierten Ausfalls des Vagus und der Splanchnici minores vielleicht folgendermaßen aufzufassen. Durch Vagusfortfall fehlt beiden Nieren der Förderer der Wasserausscheidung, die linksseitige Entfernung der Splanchnici minores beraubt die linke Niere außerdem ihrer Wasserhemmungsfasern. Wenn man nun annimmt, daß der Diurese fördernde Einfluß des Vagus geringer ist als der hemmende der Splanchnici minores, so ist die starke Steigerung der Harnflut bei kombinierter Ausschaltung des Vagus und der Splanchnici minores verständlich. Doch bedarf die Bedeutung des Vagus für die Harnausscheidung noch weiterer Untersuchungen.

Mit dieser Beobachtung würden übereinstimmen die Feststellungen von Asher und Pearce, die nach Vagusreizung eine Vermehrung der Harnausscheidung fanden, wenn sie eine völlig entnervte Niere der andern Seite als Kontrollniere benutzten. Hierdurch hatten sie auch die Wirkung der doppelseitigen Vagusversorgung ausgeschaltet.

E. Zusammenfassung.

Fassen wir das Ergebnis unserer Untersuchungen zusammen, so konnten wir feststellen, daß der Innervationsmechanismus der Harnausscheidung wesentlich komplizierter ist, als bisher angenommen wurde. Wir haben in der Niere Nerven, die die Harnmenge regulieren, und solche, die die Harnzusammensetzung beeinflussen, ohne die Menge zu verändern.

Betrachten wir zunächst die erste Gruppe: die Splanchnici minores und den Vagus. Die Splanchnici minores führen Fasern, die die Harnsekretion hemmen. Ihre Durchschneidung ruft eine Vermehrung der Wasserausscheidung hervor. Der Harn wird mit Ausnahme von Kochsalz für alle untersuchten Fixa verdünnt. Das heißt die relative

Ausscheidung der Fixa ist so beträchtlich herabgesetzt, daß ihre absolut ausgeschiedene Menge der von der nervenintakten Niere ausgeschiedenen gleichkommt oder sie um ein geringes übertrifft. Dieser Befund läßt sich ohne weiteres als Folge einer verstärkten Durchblutung auffassen, in dem Sinne, daß infolge überreichlicher Urinbildung in den Glomerulis die für die Ausscheidung der meisten Fixa wesentliche Funktion der Tubuli nicht oder nur unvollkommen zum Ausdruck kommen kann, so daß es zur Ausscheidung des provisorischen Glomerulusharns aus der Niere kommt. Dafür spricht auch das Verhalten des Kochsalzes. Denn die Höhe des Kochsalzspiegels im Harn ist nach Ausschaltung der Splanchnici minores dem Kochsalzspiegel im Blut parallel, und die ihrer Splanchnici minores beraubte Niere hat das Konzentrations- und Verdünnungsvermögen für Kochsalz verloren. Daß es sich bei der Wirkung der Splanchnici minores höchstwahrscheinlich um vasomotorische Einflüsse auf die Nierengefäße handelt, geht auch aus den Versuchen Bradford und Asher und Pearce hervor, die nach Reizung des Splanchnicus eine Gefäßverengerung im Nierengebiet feststellen konnten unter der Voraussetzung, daß sie die Splanchnici minores gleichzeitig mit dem Splanchnicus major reizten. Es ist also in hohem Maße wahrscheinlich, daß in den Splanchnici minores vasokonstriktorische Fasern für die Nierengefäße verlaufen. Ob es sich tatsächlich um solche handelt, oder ob die Fasern afferenter Natur sind und reflektorisch auf die Gefäßweite wirken, soll durch die Untersuchung des Faserverlaufes festgestellt werden. Besitzen nun die Nierengefäße auch Vasodilatatoren? Es wäre denkbar, daß diese ebenfalls in den Splanchnici minores verlaufen, aber wegen geringeren Ausmaßes ihrer Wirkung neben den Konstriktoren bei Durchschneidungsversuchen nicht zum Ausdruck kämen. Eine Andeutung für das Vorhandensein von Vasodilatatoren in dem Splanchnicus halten Asher und Pearce in der Abklingungsform der Konstriktion nach Splanchnikusreizung für möglich. Ein weiterer Hinweis für das Vorhandensein vasodilatatorischer Fasern für die Nierengefäße läßt sich vielleicht aus unsern Versuchen 23 und 38 erkennen, wo nach sehr ausgiebiger Entfernung des Grenzstrangs bis zu den zum Plexus aorticus ziehenden Fasern eine Verminderung der Harnmenge auftrat. Es wäre möglich, daß hier über den Plexus aorticus die Erweiterer der Nierengefäße verlaufen. Dem muß noch nachgegangen werden. Nach den Untersuchungen von Asher und Pearce und Ellinger scheinen ebenso wie nach unsern Untersuchungen im Vagus Diurese fördernde Fasern zu verlaufen. Jedoch kommen alle bisherigen Untersucher

Bradford, Beco und Plumier[1]), Asher und Pearce durch Onkometrie und Nakazawa[2]) durch Bestimmung der Ausflußgeschwindigkeit aus der Nierenvene zu dem Schlusse, daß der Vagus keinen Einfluß auf die Nierengefäßweite besitzt. Wir können daher mit Asher und Pearce annehmen, daß dem Vagus ein unmittelbar fördernder Einfluß auf die Wasserausscheidung zukommt, der im Gegensatz zu der Diurese hemmenden Wirkung der Splanchnici minores nicht auf einer Veränderung der Durchblutung der Niere beruht. Wie man sich diese Vaguswirkung vorstellen soll, als Beeinflussung echter sekretorischer Drüsentätigkeit, als Veränderung der Permeabilität oder als Abscheidung eines Stoffes, der das Wasserbindungsvermögen der Plasmakolloide herabsetzt, darüber geben unsere Versuche keine Auskunft. Gegen die erste Ansicht sprechen die Versuche von Pearce[3]), der nach Vagusreizung keine Erhöhung des Nierenstoffwechsels beobachten konnte.

Das Ergebnis läßt nun aber auch noch eine zweite Auffassung zu. Die nach der Durchschneidung der hinteren Wurzeln auftretende Harnflut ist in der Regel in ihrem Ausmaß wesentlich geringer, als die nach Ausschaltung der Splanchnici minores. Die Durchschneidung der vorderen Wurzeln verursacht keine Veränderung oder nur eine unerhebliche Verminderung der Harnmenge. Werden jedoch auch die vorderen Wurzeln nach den hinteren durchtrennt, so resultiert eine Vermehrung der Harnmenge, die aber durch Ausschaltung der Splanchnici minores eine weitere Steigerung erfährt (Versuch 40). Man kann nun annehmen, daß in den Splanchnici minores neben efferenten auch afferente Fasern verlaufen, die durch die hinteren Wurzeln ziehend in einem Reflexbogen auf die in den Vorderwurzeln verlaufenden Vasomotoren umschalten. Diese Vasomotoren müssen dann gemeinsam mit den efferenten Fasern in den Splanchnici minores zur Niere führen. Lediglich bei Durchschneidung der letzteren tritt dann eine Ausschaltung beider und damit eine maximale Harnvermehrung ein. Vielleicht ist auch die Wirkung des Vagusausfalls in ähnlicher Weise zu erklären, d. h. in dem Vorhandensein afferenter Fasern für die Nierengefäße im Vagus.

Das wesentlich neue Ergebnis unserer Untersuchung ist die Feststellung, daß durch Ausschaltung bestimmter Nerveneinflüsse die Harnzusammensetzung geändert wird ohne gleichzeitige Beeinflussung der Harnmenge. Da sehen wir in erster Linie, daß eine der beiden Synthesen, die wir als Funktion der Niere kennen, die Ammoniak-

1) L. Beco und L. Plumier, Arch. internat. de physiol. 1906, Bd. 4, S. 265.
2) F. Nakazawa, Tohoku journ. of exp. med. 1924, Bd. 5, S. 185.
3) R. G. Pearce, Americ. journ. of physiol. 1914, Bd. 35, S. 151.

bildung, unter Nerveneinfluß steht. Wir finden den Splanchnicus major als Förderer, die unteren Grenzstrangfasern als hemmende Nerven für die Ammoniakbildung. Beide sympathische Nerven treten hier als Antagonisten auf. Es liegt nahe, auch die Abhängigkeit der zweiten bekannten, in der Niere vorsichgehenden Synthese, die Hippursäurebildung vom Nervensystem, der Untersuchung zu unterziehen. Dahingehende Versuche sollen demnächst in Angriff genommen werden. Unsere Versuche zeigten weiterhin, daß die Säureausscheidung bzw. die Wasserstoffionenkonzentration des Harns durch Splanchnicus major und untere Grenzstrangfasern reguliert wird. Auch die Phosphatausscheidung und die Ausscheidung des Gesamtstickstoffs — im wesentlichsten Harnstoff — steht unter der antagonistischen Beeinflussung von Splanchnicus major und unteren Grenzstrangfasern. Die letzteren führen für die Phosphate hemmende Fasern, während der erstere den Förderer darstellt. Die Veränderung des Gesamtstickstoffspiegels ist jedoch nicht so konstant, wie die der übrigen angeführten Qualitäten. Während die Durchschneidung der unteren Grenzstrangfasern den Gesamtstickstoff im Harn häufig unverändert läßt, öfters aber auch erniedrigt, bewirkt die Ausschaltung des Splanchnicus major in einem Teil der Fälle eine recht beträchtliche Vermehrung desselben. Auch die Vagusdurchtrennung hat mitunter einen steigernden Einfluß auf die Gesamtstickstoffausscheidung. Dieser Vorgang bedarf noch weiterer Klärung. Die verhältnismäßig geringe Harnmenge, die uns jeweils zur Verfügung stand, verhinderte uns bisher, das Verhalten weiterer wichtiger Harnqualitäten, in erster Linie des Harnstoffs, gesondert von den übrigen Komponenten des Gesamtstickstoffs, zum Teil der Harnsäure, der Sulfate, zu prüfen. Das soll nachgeholt werden. Von Belastungsproben nach Nervenausschaltung haben wir bisher bewußt Abstand genommen, ebenso von der Prüfung renal angreifender pharmakologischer Agentien unter dem Einfluß der verschiedenen Nervenausschaltungen. Zu den Ergebnissen der bisherigen Untersucher stehen unsere Resultate nicht im Gegensatz. Denn erstens erstrecken sich unsere Untersuchungen auf eine größere Anzahl bisher nicht beobachteter Harnqualitäten und zweitens stellen sich die von früheren Untersuchern festgestellten Nervenwirkungen als die Kombination der Wirkung einzelner Fasern dar, deren getrennte Funktion wir nachweisen konnten.

F. Schlußfolgerungen.

Wir konnten also feststellen, daß folgende Nerven die Niere bei den untersuchten Tierarten: Hund und Kaninchen versorgen.

1. Die Splanchnici minores — besser als Nervi renales superiores bezeichnet — regeln Wasser- und Elektrolytausscheidung ohne Beinflussung der übrigen Fixa, voraussichtlich durch Beeinflussung der Nierendurchblutung, für die sie die Vasokonstriktoren darstellen.

2. Die unteren Grenzstrangfasern — Nervi renales inferiores — regulieren ohne Mengenbeeinflussung die Wasserstoffionenkonzentration, sie hemmen die Ammoniakbildung, die Gesamtsäure- und Phosphatausscheidung, sie fördern in geringem Maße die Gesamtstickstoffausfuhr.

3. Der Splanchnicus major wirkt als Antagonist der unteren Grenzstrangfasern. Er reguliert ebenfalls ohne Mengenbeeinflussung die Wasserstoffionenkonzentration, fördert die Ammoniakbildung, die Gesamtsäure- und Phosphatausschwemmung und hemmt, zum Teil beträchtlich, die Gesamtstickstoffausscheidung.

4. Der Vagus besitzt einen Einfluß auf die Wasserausscheidung, ohne daß der Mechanismus völlig aufgeklärt ist, und hemmt die Ausfuhr des Gesamtstickstoffs.

G. Versuchsprotokolle.

Es folgen die Protokolle der einzelnen Versuche nach dem Tage des Versuchs geordnet. Wir geben sämtliche Protokolle wieder mit Ausnahme der Versuche, die aus äußeren Gründen als mißlungen zu betrachten sind. Es sind dies einige wenige Hunde, die schon nach dem ersten Eingriff zugrunde gingen oder zu wenig Urin lieferten, um zum Versuche herangezogen zu werden, ein paar sehr große Tiere, bei denen in den heißesten Tagen des Jahres eine Laminektomie vorgenommen wurde, weiterhin eine Anzahl Kaninchen, bei denen schon in der Vorperiode eine Blutung aus den Uretheren statthatte, und die deshalb verworfen wurden, und endlich einige Hunde, die wir »chronisch« operierten und zur Feststellung der Nervendegeneration ohne Urinuntersuchung töteten.

In den einzelnen Protokollen sind am Kopf die allgemeinen Versuchsbedingungen und die Eingriffe vor Versuchsbeginn verzeichnet. Es folgen für die einzelnen Perioden die Versuchszeiten, die vor der Beobachtungsperiode jeweils vorgenommenen Eingriffe und der Befund der Harnqualitäten. Darunter sind die während der Versuchsperiode erfolgten Manipulationen verzeichnet. Unter jeder Tabelle ist das Ergebnis des Versuchs kurz zusammengefaßt. Da, wo zum Verständnis des Versuchs eine Skizze des Innervationsverhältnisses notwendig ist, ist eine solche beigegeben.

Versuch 1 (1. V. 1924).

Hund, ♂, 11 kg Gewicht. Am 30. IV. 1924 $6^h\ 30'$ p. m. 120 ccm Urethan 10% durch Schlundsonde. Am 1. V. 1924 $8^h\ 20'$ a. m. 200 ccm warmes Wasser per os. $8^h\ 40'$ 20 ccm Urethan 10%, $9^h\ 30'$ 20 ccm Urethan 10% subkutan. Ätherrausch (Apnoe). Ureterenkanülen beiderseits eingeführt $9^h\ 20'$. Links Ureterenkrampf.

		$9^h\ 40'$—$11^h\ 10'$		$12^h\ 02'$—$1^h\ 32'$		$1^h\ 52'$—$3^h\ 22'$		$4^h\ 10'$—$5^h\ 40'$	
		normal		$11^h\ 20'$—$11^h\ 40'$ unterer Splanchnicus minor und oberster Bauchsympathikusast durchtrennt		$1^h\ 35'$—$1^h\ 45'$ Durchtrennung der Anastomosen von Ganglion coeliacum sinistrum zu Ganglion coeliacum dextrum		$3^h\ 30'$ - $3^h\ 42'$ Durchtrennung einiger Vagusfasern an der Cardia	
		L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	8,7	8,5	12,4	4,9	10,5	4,00	3,0	3,6
	L : R	1 : 1		2,5 : 1		2,6 : 1		0,83 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	0,408	0,419	2,166	1,207	3,195	2,006	4,44	4,26
	insges.	3,550	3,561	26,86	5,91	33,55	8,02	13,32	15,34
	L : R	1 : 1		4,5 : 1		4,2 : 1		0,87 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0567	1,0569	1,0333	1,0481	1,0212	1,0330	1,0235	1,0295
p_H		6,40	6,40	7,10	6,40	7,20	6,80	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	5,3	5,4	1,35	5,5	1,65	3,4	0,9	1,6
	insges.	46,11	45,90	16,74	26,95	17,32	13,6	2,7	5,76
	L : R	1 : 1		0,62 : 1		1,3 : 1		0,48 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,92	0,88	0,51	0,374	0,27	0,77	—	—
	insges.	7,93	7,48	6,32	1,83	2,83	3,08	—	—
	L : R	1,05 : 1		3,5 : 1		0,92 : 1		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	10,70	10,60	4,35	7,70	3,35	7,90	—	—
	insges.	93,1	90,1	53,94	37,73	35,18	31,6	—	—
	L : R	1 : 1		1,5 : 1		1,1 : 1		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	10,95	10,95	6,20	13,27	5,61	10,40	5,29	6,15
	insges.	95,27	93,08	76,88	65,02	58,91	41,60	15,87	22,14
	L : R	1 : 1		1,2 : 1		1,4 : 1		0,7 : 1	
davon % NH_3—N		7,0	6,7	6,8	2,3	4,0	6,1	—	—
Bemerkungen		$10^h\ 00'$ u. $11^h\ 00'$ in Halsvene je 5 ccm 10% NaCl-Lösung. $11^h\ 10'$ Blutentnahme aus Carotis. 31,04% CO_2.		$11^h\ 40'$—$12^h\ 02'$ totale Anurie. $12^h\ 10'$ 10 ccm 10% NaCl intrav. $12^h\ 30'$ 50 ccm physiol. NaCl intravenös. $1^h\ 23'$ 5 ccm 10% NaCl intravenös. $1^h\ 20'$ Blutentnahme aus Carotis. 28,73% CO_2.		$2^h\ 10'$ und $2^h\ 57'$ je 5 ccm 10% NaCl intravenös. $1^h\ 55'$ 50 ccm physiol. NaCl intravenös.		$4^h\ 00'$ 50 ccm physiol. NaCl iv. $4^h\ 10'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös. $5^h\ 08'$ 50 ccm physiol. NaCl iv. Seit $4^h\ 20'$ links völlige Anurie, keine Stauung. $3^h\ 59'$ Blutentnahme aus Carotis. 55,25% CO_2 geronnen?	

Durchschneidung des unteren Splanchnicus minor und der obersten Bauchsympathikusfasern vermehren Menge, Chlor absolut und relativ, Gesamtsäure und Gesamtstickstoff absolut, Ammoniak relativ und absolut und Ammoniakquotienten, erhöht p_H, vermindert Titrationsazidität relativ und absolut, spezifisches Gewicht, Gesamtsäure und Gesamtstickstoff relativ.

Durchschneidung der Anastomosen zwischen Ganglion coeliacum sinistrum und dextrum lassen Menge, Chlor, spezifisches Gewicht, p_H, Gesamtstickstoff unverändert, setzen herab die Differenz bei relativer Titrationsazidität und Gesamtsäure, vermindern Ammoniak absolut und relativ und Ammoniakquotienten.

Versuch 2 (6. V. 1924).

Hund, ♂, 20 kg Gewicht. Am 5. V. 1924 6^h 00′ p. m. 200 ccm Urethan 10% mit Schlundsonde. Am 6. V. 1924 7^h 30′ a. m. 400 ccm warmes Wasser + 60 ccm Urethan 10% mit Schlundsonde. 7^h 40′ kurzer Ätherrausch, geringe Dyspnoë. 8^h 20′—8^h 40′ Ureterenkanülen beiderseits eingeführt.

		8^h 45′—10^h 15′		11^h 10′—12^h 40′		1^h 35′—3^h 05′		3^h 45′—5^h 45′		6^h 00′—7^h 15′	
		normal		10^h 20′—10^h 45′ linker Grenzstrang zwischen unteren Splanchnici minores und unteren Bauchsympathikusfasern (L. 1 u. 2) durchtrennt		1^h 00′ linker Splanchnicus major zwischen Ganglion coeliacum und splanchnicum durchtrennt		3^h 30′—3^h 40′ ein Teil der Hilusnerven links durchtrennt		5^h 50′—5^h 55′ sämtliche Vagusäste zum Ganglion coeliacum durchtrennt	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	12,4	12,0	10,4	8,2	10,9	8,8	16,2	4,6	3,4	0,8
	L : R	1 : 1		1.25 : 1		1,25 : 1		3,5 : 1		4,25 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	2,24	2,24	3,89	3,84	4,46	4,58	5.44	3,80	4,02	3,48
	insges.	27,8	26,8	40,4	31,4	48,6	40,4	87,9	17,4	13,6	2,78
	L : R	1 : 1		1,3 : 1		1,2 : 1		5,2 : 1		4,9 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0446	1,0454	1,0386	1,0404	1,0346	1,0379	1,0288	1,0306	1,0249	1,0330
p_H		6,30	6,30	6,90	6,20	7,20	6,90	6,25	6,50	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	8,4	8,5	6,4	9,1	2,7	2,3	1,05	2,25	0,85	2.60?
	insges.	104,0	102,0	66,5	74,6	29,4	20,2	17,0	10,3	2,89	2,08
	L : R	1 : 1		0,87 : 1		1,45 : 1		1,65 : 1		1,4 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,696	0,714	0,620	0,144	0,280	0,255	0,136	0,663	0,289	0 425
	insges.	8,62	8,55	6,45	1,18	3,05	2,24	2,20	3,05	0,98	0,34
	L : R	1 : 1		5,5 : 1		1,4 : 1		0,72 : 1		2,8 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	12,5	12,7	10,05	9,95	4,35	3,8	1,85	6,15	2,55	5,10?
	insges.	155,0	152,0	104,2	81,6	47,4	33,4	30,0	28,1	8,66	4,07
	L : R	1 : 1		1,25 : 1		1,4 : 1		1,05 : 1		2,1 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	10,88	10,48	11,90	19,38	6,16	12,60	5,94	12,90	8,66	7,70
	insges.	128,7	125,5	124,0	158,5	67,2	111,0	96,0	59,4	29,4	6,16
	L : R	1 : 1		0,77 : 1		0,60 : 1		1,65 : 1		4,8 : 1	
davon % NH_3—N		5,5	5,6	4,3	0,62	3,8	1,7	1,9	4,2	2,8	4,5
Bemerkungen		9^h 10′ 50 ccm phys. NaCl iv. 9^h 35′ und 10^h 05′ je 5 ccm 10% NaCl intrav. 9^h 05′ Blut aus Carotis entnommen. 34,68% CO_2. 10^h45′-11^h10′ Anurie. 10^h 50′ 10 ccm 10% NaCl iv.		11^h 20′ 50 ccm phys. NaCl iv. 11^h 35′ und 12^h 05′ je 5 ccm 10% NaCl intrav. 12^h 15′ 50 ccm phys. NaCl iv. 12^h 35′ 5 ccm 10% NaCl iv. 11^h 15′ Blut aus Carotis entnommen. 34,24% CO_2. 1^h 00′—1^h 35′ Anurie. 1^h 05′ 50 ccm phys. NaCl iv. 1^h 15′ 10 ccm 10% NaCl iv.		1^h 30′ 10 ccm 10% NaCl iv. 1^h 50′ 5 ccm 10% NaCl iv. 1^h 55′ 50 ccm phys. NaCl iv. 2^h 25′ 10 ccm 10% NaCl iv. 2^h 55′ Blut aus Carotis entnommen. 39,19% CO_2.		3^h 50′ 5 ccm 10% NaCl iv. 4^h 00′ 50 ccm phys. NaCl iv. 4^h 35′ 10 ccm 10% NaCl iv. 5^h 10′ 5 ccm 10% NaCl iv. 5^h 35′ 10 ccm 10% NaCl iv. 4^h 00′ Blut aus Carotis entnommen. 25,8% CO_2.		6^h05′ 50 ccm phys. NaCl intravenös. 6^h15′ 10 ccm 10% NaCl intravenös. 6^h35′ 50 ccm phys. NaCl intravenös. 7^h00′ 30 ccm 10% NaCl intravenös.	

Entfernung der oberen und mitttleren Bauchsympathikusfasern vermehrt gering die Menge, Chlor absolut und relativ, Gesamtsäure absolut und relativ, vermehrt stark p_H, Ammoniak absolut und relativ und Ammoniakquotienten; vermindert spezifisches Gewicht schwach, Titrationsazidität relativ und absolut und Gesamtstickstoff relativ und absolut.

Durchschneidung des Splanchnicus major zwischen Ganglion coeliacum und Ganglion splanchnicum läßt unverändert Menge, Chlor, spezifisches Gewicht; vermehrt Titrationsazidität relativ und absolut, Gesamtsäure relativ und absolut, vermindert p_H, Ammoniak relativ und absolut, Ammoniakquotienten und Gesamtstickstoff relativ und absolut.

Vierte Periode wegen inkompletter Durchschneidung, fünfte Periode wegen ungenügender Harnmenge nicht verwendbar.

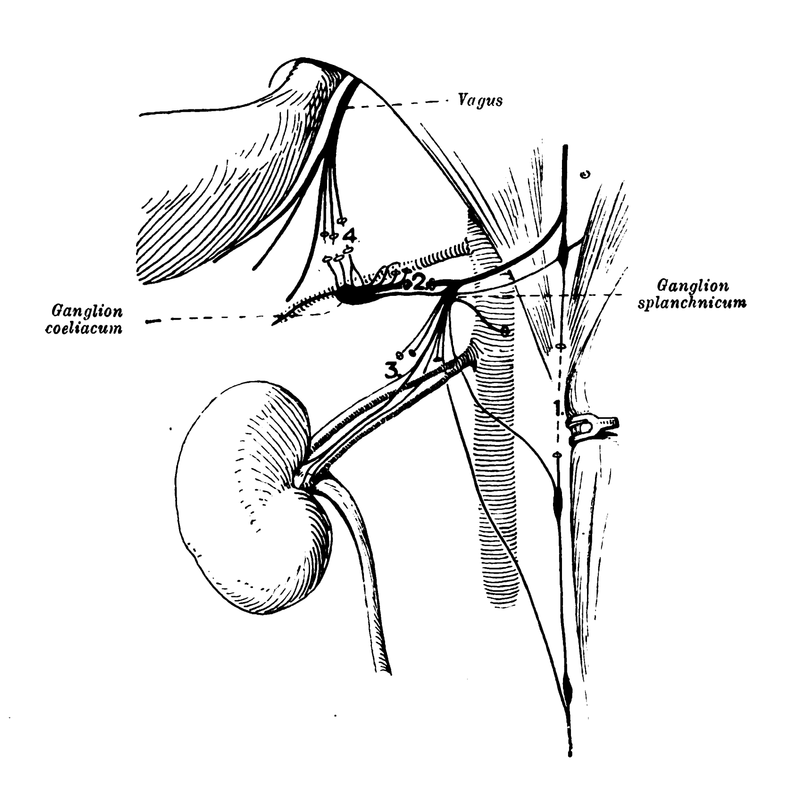


Abb. 2. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 2. *1* Grenzstrang entfernt. *2* Durchtrennungsstelle des Splanchnicus major. *3* Durchtrennte Nierennerven. *4* Durchtrennte Vagusäste.

Versuch 3 (9. V. 1924).

Hund, ♀, 16 kg Gewicht. Um 8^h 00′ a. m. 2 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. Um 9^h 30′ leichter Ätherrausch. 9^h 45′—11^h 30′ linker unterer Grenzstrang über zwei Ganglien exzidiert (L. 2 und 3). Vierfache Bauchnaht. Befinden dauernd gut. Urin ohne Befund. Am 21. V. 1924 6^h 30′ p. m. (17,5 kg Gewicht) 172 ccm Urethan 10% mit Schlundsonde. 6^h 45′ alles erbrochen. Am 22. V. 1924 7^h 30′ a. m. 2 ccm Morphin. hydrochlor. subkutan. 7^h 45′—8^h 00′ Ureterenkanülen beiderseits eingeführt (⊖ Äther).

		8^h 18′—9^h 48′		10^h 15′—1^h 45′		1^h 55′—4^h 30′		5^h 00′—6^h 20′		6^h 30′—7^h 00′	
		Am 9. V. 1924 9^h 45′—11^h 30′ linker Bauchsympathikus zwischen L. 1 und 3 entfernt		Am 22. V. 1924 9^h 50′—10^h 10′ linker Splanchnicus major durchtrennt		1^h 45′—1^h 55′ linker Vagus oberhalb des Ganglion coeliacum durchtrennt		4^h 30′—5^h 00′ sämtliche Nerven am linken Nierenhilus durchtrennt		6^h 20′—6^h 30′ rechte Niere am Hilus entnervt. Einige Ästchen blieben stehen.	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	15,9	17,4	10,6	11,0	8,8	6,4	13,0	0,3	9,0	8,2
	L:R	0,91:1		0,96:1		1,35:1		42,5:1		1,1:1	
Chlor in mg	pro ccm	0,59	0,57	1,57	1,38	2,05	2,18	5,91	—	6,62	8,20
	insges.	9,36	9,89	16,6	15,2	18,0	13,9	76,6	—	59,6	67,2
	L:R	0,95:1		1,1:1		1,3:1		—		0,89:1	
Spezifisches Gewicht		1,0502	1,0505	1,0340	1,0352	1,0288	1,0284	1,0212	—	1,0180	1,0139
p_H		6,20	6,35	6,60	6,50	7,05	7,00?	8,00	—	7,95	7,75
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	2,70	3,10	4,70	4,05	1,70	1,00	0,0	—	0,05	0,10
	insges.	42,9	53,9	49,6	44,5	14,9	6,40	0,0	—	0,45	0,82
	L:R	0,80:1		1,1:1		2,3:1		—		0,55:1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,467	0,0425	0,221	0,314	0,459	0,467	0,034	—	0,034	0,059
	insges.	7,42	0,74	2,34	3,45	4,36	2,95	0,442	—	0,306	0,484
	L:R	10,0:1		0,67:1		1,35:1		—		0,61:1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	5,45	3,35	6,00	5,90	4,40	3,75	0,20	—	0,25	0,45
	insges.	86,4	58,2	60,36	64,0	38,6	24,0	2,60	—	2,25	4,68
	L:R	1,5:1		0,95:1		1,6:1		—		0,48:1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	2,88	3,08	5,32	3,36	14,3	6,45	2,94	—	5,75	1,82
	insges.	45,7	53,5	56,2	36,9	125,9	41,3	38,2	—	51,8	14,9
	L:R	0,85:1		1,5:1		3,1:1		—		3,4:1	
davon % NH_3—N		13,3	1,1	3,4	7,7	2,6	6,0	0,95	—	0,5	3,0
Bemerkungen		9^h 40′ Blut aus Carotis entnommen. 49,11% CO_2.		11^h 20′ 5 ccm 10% NaCl iv. 11^h 45′ 50 ccm phys. NaCl iv. 12^h 15′ 20 ccm 10% NaCl iv. 12^h 55′ 1 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. 1^h 40′ Blutentnahme aus Carotis. 54,55% CO_2.		3^h 05′ 10 ccm 10% NaCl intravenös. 4^h 20′ 20 ccm 10% NaCl intravenös.		5^h 05′ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		6^h 30′—6^h 50′ 50 ccm 10% NaCl intrav.	

Entfernung des unteren Bauchsympathikus (chronisch) läßt Menge, spezifisches Gewicht, Chlor und Gesamtstickstoff fast unverändert, setzt p_H und Titrationsazidität herab, erhöht Ammoniak und Ammoniakquotienten stark und Gesamtsäure mäßig. Isolierte Durchtrennung des Splanchnicus major läßt Menge, Chlor, spezifisches Gewicht fast unverändert, setzt Ammoniak und Ammoniakquotienten stark, Gesamtsäure gering herab, erhöht p_H und Titrationsazidität mäßig und Gesamtstickstoff stark.

Durchschneidung des Vagus links kurz vor seinem Eintritt in das Ganglion coeliacum und dicht neben der Abgangsstelle des zum rechten Ganglion coeliacum ziehenden Vagusastes hat auf alle Qualitäten nur geringen Einfluß. Folgende Entnervung am linken Hilus erhöht die Menge enorm. Fast völlige Entnervung der anderen Niere am Hilus gleicht die Menge partiell aus.

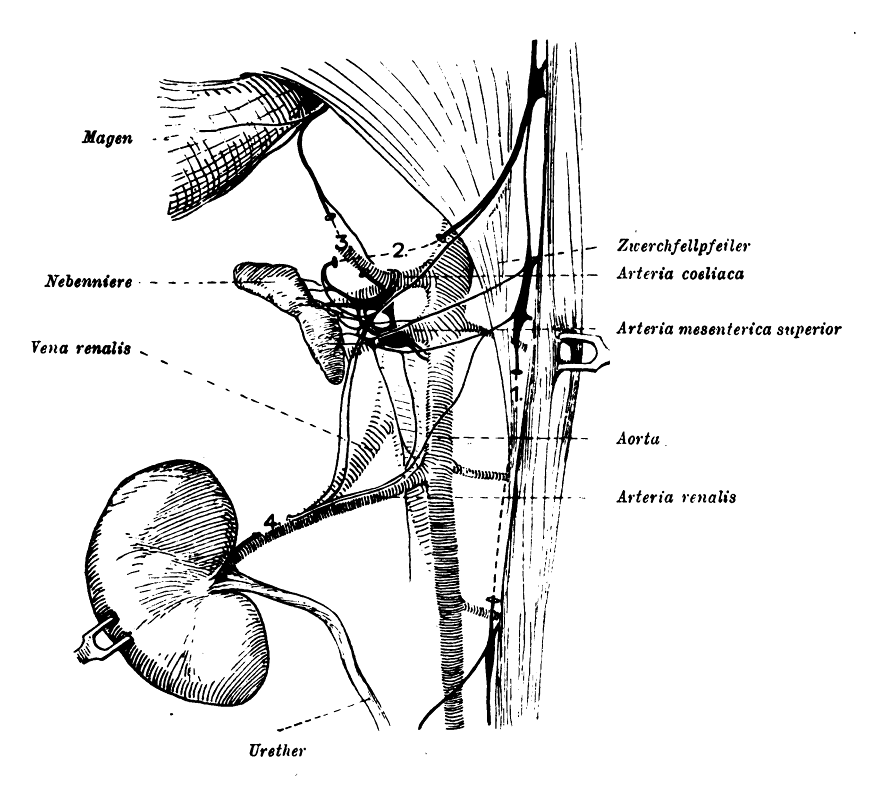


Abb. 3. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 3. *1* Entfernter Grenzstrang. *2* Entfernter Splanchnicus major. *3* Entfernter Vagus am linken Ganglion coeliacum. *4* Nierennerven am Hilus durchtrennt.

Versuch 4 (13. V. 1924).

Katze, ♀, 3,2 kg Gewicht. Am 12. V. 1924 5^h 15′ p. m. 32 ccm Urethan 10% subkutan. Am 13. V. 1924 8^h 15′ a. m. Ureteren beiderseits gestaut. Um 9^h 00′ in die Vena jugularis 10 ccm warme physiol. NaCl-Lösung. 9^h 30′ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		9^h 40′—12^h 25′ normal		12^h 50′—6^h 10′ 12^h 20′—12^h 45′ Grenzstrang links zwischen L. 1 und 2 durchtrennt ohne Verletzung eines Ganglion oder der abgehenden Nerven		6^h 25′—7^h 30′ 6^h 15′—6^h 25′ linker Splanchnicus major und minor I durchtrennt	
		L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	5,6	11,7	12,9	9,6	16,4	0,1
	L : R	0,48 : 1		1,34 : 1		164 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	1,67	1,52	5,24	2,95	—	—
	insges.	9,34	17,8	67,4	28,3	—	—
	L : R	0,52 : 1		2,4 : 1		—	
Spezifisches Gewicht		1,0480	1,0315	1,0272	1,0267	—	—
p_H		7,00	7,00	6,95	6,75	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	1,30	0,75	4,20	4,85	—	—
	insges.	7,27	8,76	54,2	46,5	—	—
	L : R	0,83 : 1		1,15 : 1		—	
NH_3 in mg	pro ccm	0,56	0,34	0,63	0,78	—	—
	insges.	3,13	3,98	8,14	7,49	—	—
	L : R	0,78 : 1		1,00 : 1		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	4,60	2,75	7,90	9,45	—	—
	insges.	25,8	32,8	102,0	90,6	—	—
	L : R	0,79 : 1		1,06 : 1		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	23,6	13,4	12,0	12,0	—	—
	insges.	132,0	157,0	155,0	115,0	—	—
	L : R	0,83 : 1		1,35 : 1		—	
davon % NH_3—N		2,0	2,1	4,2	5,4	—	—
Bemerkungen		10^h 15′, 11^h 15′ und 12^h 15′ je 10 ccm physiol. NaCl intravenös. 12^h 05′ Blutentnahme aus Carotis. 35,97% CO_2.		1^h 00′, 2^h 30′, 3^h 30′, 4^h 30′ und 5^h 35′ je 10 ccm physiol. NaCl intravenös. 1^h 25′ Blutentnahme aus Carotis. 30,31% CO_2.		6^h 35′, 6^h 40′, 7^h 20′ und 7^h 30′ je 30 ccm phys. NaCl intravenös.	

Die beiden Nieren scheiden in der Normalperiode links wenig konzentrierten, rechts viel verdünnten Urin aus. Entfernung des oberen Grenzstranges zwischen Lumbalganglion 1 und 2 vermehrt Menge, Chlor relativ und absolut und p_H, vermindert Ammoniakquotienten. Alle übrigen Qualitäten werden relativ vermindert, absolut vermehrt.

Durchschneidung von Splanchnicus major und minor I orhöht die Menge weiter.

Versuch 5 (15. V. 1924).

Hund, ♂, 12 kg Gewicht. Am 14. V. 1924 $6^h 30'$ p. m. 120 ccm Urethan 10% mit Schlundsonde. Am 15. V. 1924 $7^h 00'$ a. m. 40 ccm Urethan subkutan; $7^h 35'$ 300 ccm warmes Wasser mit Schlundsonde. Um $8^h 00'$ Ureterenkanülen beiderseits eingeführt. Bis $9^h 00'$ totale Anurie beiderseits. $8^h 15'$—$8^h 50'$ 40 ccm 10% NaCl intravenös. Nierengewicht, linke 37 g, rechte 32 g.

		$9^h 00'$—$10^h 30'$ normal		$12^h 00'$—$2^h 50'$ $10^h 30'$—$11^h 05'$ linker Grenzstrang zwischen L. 1 und 4 mit Splanchnici minores entfernt	
		L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	19,4	6,5	6,5	0,9
	L : R	3,0 : 1		7,2 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	6,16	5,70	5,49	4,14
	insgesamt	119,4	37,1	35,6	3,72
	L : R	3,2 : 1		9,5 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0149	1,0151	1,0156	1,0390?
p_H		7,05	7,05	7,20	6,40?
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,8	0,9	1,35	3,0?
	insgesamt	15,5	5,84	8,44	2,70
	L : R	2,7 : 1		3,10 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,204	0,221	0,340	0,221
	insgesamt	3,96	1,43	2,21	0,199
	L : R	2,8 : 1		11,1 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaCl	pro ccm	2,0	2,2	3,35	4,3?
	insgesamt	38,8	14,3	21,8	3,88
	L : R	2,7 : 1		5,8 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	4,23	4,17	2,41	4,90
	insgesamt	81,9	27,1	15,6	4,4
	L : R	3,0 : 1		3,5 : 1	
davon % NH_3—N		4,3	4,4	11,7	3,7
Bemerkungen		$9^h 30'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös. $10^h 10'$ Blutentnahme aus Carotis. 34,27% CO_2. $11^h 05'$—$12^h 00'$ totale Anurie beiderseits. $11^h 10'$ und $11^h 40'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$12^h 15'$ und $12^h 50'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös. $1^h 00'$ und $1^h 20'$ je 50 ccm physiol. NaCl intravenös. $1^h 40'$ und $2^h 20'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös. $2^h 25'$ 100 ccm physiol. NaCl intravenös. $12^h 30'$ Blutentnahme aus Carotis. 39,91% CO_2.	

Beide verschieden große Nieren scheiden in der Normalperiode differierende Mengen gleichartigen Urins aus. Entfernung des unteren uud oberen Grenzstranges zwischen Lumbalganglion 1 und 4 erhöht Menge, Chlor (relativ und absolut). p_H, Ammoniak relativ und absolut und Ammoniakquotienten vermindert spezifisches Gewicht. Die übrigen Qualitäten werden relativ, vermindert absolut erhöht.

Versuch 6 (19. V. 1924).

Hund, ♀, 18,2 kg Gewicht. Gravid. Am 18. V. 1924 $8^h 15'$ p. m. 185 ccm Urethan 10% mit Schlundsonde. Am 19. V. 1924 $7^h 50'$ a. m. 60 ccm Urethan 10% und 300 cm Wasser mit Schlundsonde. Um $8^h 15'$ Ureterenkanülen beiderseits eingeführt. Anurie beiderseits bis $9^h 00'$. $8^h 40'$ 20 ccm warme 10% NaCl-Lösung intravenös.

		$9^h 00'$—$11^h 00'$ normal		$12^h 00'$—$2^h 50'$ $11^h 00'$—$11^h 40'$ linker Grenzstrang zwischen L. 1—3 mit Splanchnici minores entfernt	
		L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	14,0	12,5	19,0	7,9
	L : R	1,15 : 1		2,7 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	3,48	3,45	4,41	3,84
	insgesamt	48,6	43,1	83,9	30,2
	L : R	1,13 : 1		2,8 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0283	1,0269	1,0183	1,0245
p_H		6,95	6,95	7,00	7,20
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	1,65	1,70	0,60	0,65
	insgesamt	23,04	21,23	11,4	5,14
	L : R	1,08 : 1		2,2 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,153	0,144	0,076	0,034
	insgesamt	2,14	1,80	1.44	0,268
	L : R	1,2 : 1		5,5 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	2,55	2,55	1,05	0,85
	insgesamt	35,6	31,8	19,9	6,70
	L : R	1,12 : 1		3,0 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	8,95	9,22	5,31	8,80
	insgesamt	125,4	115,2	100,8	69,5
	L : R	1,1 : 1		1,4 : 1	
davon % NH_3—N		1,4	1,3	1,2	0,3
Bemerkungen		$9^h 20'$, $9^h 55'$ und $10^h 20'$ je 20 ccm 10% NaCl intravenös. $11^h 50'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$12^h 05'$, $12^h 30'$, $1^h 05'$, $1^h 35'$ und $2^h 05'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.	

Entfernung von oberen und mittleren Grenzstrang Ganglion D. 13—L. 3 vermehrt Menge, Chlor, relativ und absolut, Gesamtsäure relativ und absolut, Ammoniak relativ und absolut, Ammoniakquotienten stark, vermindert spezifisches Gewicht, x—p_H, Titrationsazidität wird relativ vermindert, absolut erhöht.

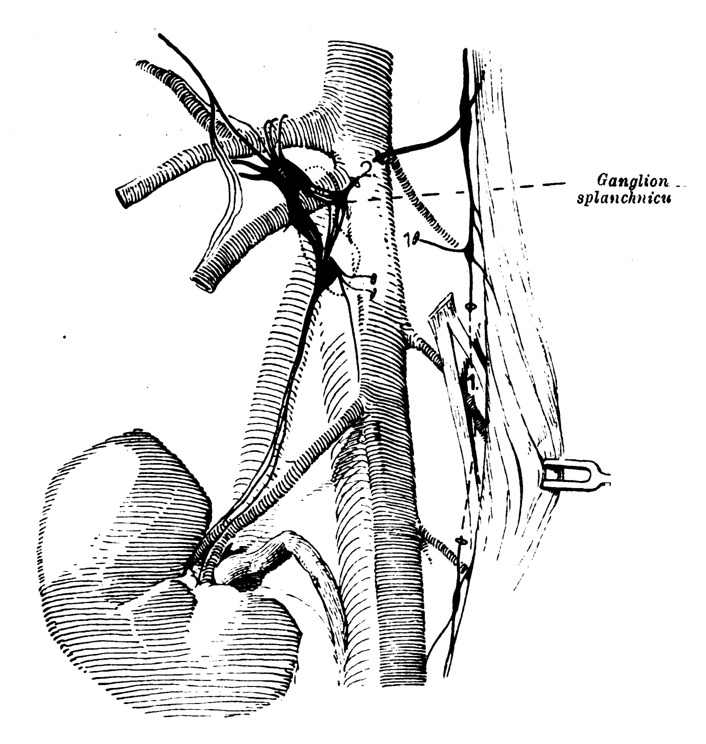


Abb. 4. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 6. *1* Grenzstrang und Splanchnici minores II und III entfernt. *2* Splanchnicus major und Splanchnicus minor I gemeinsam vor Ganglion splanchnicum durchtrennt (im Versuch nicht bewertet). Nach dem Eingriff Exitus.

Versuch 7 (20. V. 1924).

Hund, ♂, 5 kg Gewicht. Um 5^h 55′ a. m. 55 ccm Urethan 10% subkutan. Um 8^h 00′ 30 ccm Urethan 10% subkutan. Um 8^h 00′ in Ätherrausch Ureterenkanülen beiderseits eingeführt. 8^h 05′ 5 ccm 10% NaCl-Lösung intravenös.

		8^h 20′—10^h 10′		10^h 25′—12^h 30′		12^h 40′—3^h 10′		3^h 25′—6^h 45′	
		normal		10^h 15′—10^h 25′ linker Grenzstrang zwischen L. 1 und 3 entfernt		12^h 30′—12^h 33′ Splanchnicus major und mehrere minores links durchtrennt		3^h 10′—3^h 20′ sämtliche zum Ganglion coeliacum ziehenden Vagusfasern durchtrennt (beide Seiten)	
		L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	6,6	6,4	9,7	8,8	16,3	6,0	40,2	2,1
	L : R	1 : 1		1,1 : 1		2,7 : 1		19,0 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	5,36	5,36	7,04	6,89	4,08	3,76	9,80	6,86
	insges.	35,4	34,3	68,4	60,7	66,4	22,56	394,0	14,4
	L : R	1 : 1		1,1 : 1		2,9 : 1		27,0 : 1	

		8h 20′—10h 10′ normal		10h 25′—12h 30′ 10h 15′—10h 25′ linker Grenzstrang zwischen L. 1 und 3 entfernt		12h 40′—3h 10′ 12h 30′—12h 35′ Splanchnicus major und mehrere minores links durchtrennt		3h 25′—6h 45′ 3h 10′—3h 20′ sämtliche zum Ganglion coeliacum ziehenden Vagusfasern durchtrennt (beide Seiten)	
		L	R	L	R	L	R	L	R
Spezifisches Gewicht		1,0318	1,0328	1,0329	1,0329	1,0360	1,0380	1,0296	1,0351?
p_H		7,00	7,00	7,00	7,25	7,30	7,40	7,60	7,70?
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	1,45	1,35	0,25	0,20	0,60	2,55	1,25	1,95
	insges.	9,56	8,65	2,42	1,76	9,78	15,30	50,3	4,08
	L : R	1,1 : 1		1,4 : 1		0,64 : 1		12,0 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,144	0,153	0,459	0,127	0,153	0,484	0,187	0,263
	insges.	0,95	0,98	4,45	1,12	2,49	2,90	7,5	0,55
	L : R	1 : 1		4,0 : 1		0,85 : 1		13,5 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	2,30	2,25	2,95	0,95	1,50	5,70	2,35	3,50
	insges.	15,2	14,4	28,6	8,37	24,4	34,2	94,4	7,35
	L : R	1 : 1		3,4 : 1		0,73 : 1		13,0 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	13,7	13,8	17,6	17,6	15,4	21,2	10,8	4,6?
	insges.	90,3	88,4	170,8	155,0	250,3	127,2	403,4	9,7
	L : R	1 : 1		1,1 : 1		2,0 : 1		43 : 1?	
davon % NH_3—N		0,9	0,9	2,15	0,6	0,8	1,9	1,4	4,7?
Bemerkungen		8h 50′ 5 ccm 10% NaCl intravenös. 9h 00′ 0,8 ccm 4% Morphin. hydrochl., subkutan, starke Tachypnoë. 9h 10′ 50 ccm physiologisch. NaCl intravenös. 9h 30′ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		11h 00′ 5 ccm 10% NaCl intravenös.		2h 50′ 50 ccm physiologisch. NaCl intravenös.		3h 25′ 5 ccm 10% NaCl intravenös. 4h 10′ 10 ccm 10% NaCl intravenös. 5h 05′ 10 ccm 10% NaCl intravenös. 5h 45′ 10 ccm 10% NaCl intravenös. 6h 25′ 10 ccm 10% NaCl intravenös.	

Entfernung des Grenzstranges zwischen Lumbalganglion 1 und 3 läßt Menge, Chlor, Gesamtstickstoff und spezifisches Gewicht fast unverändert, vermindert p_H, vermehrt Ammoniak, Ammoniakquotienten, Titrationsazidität und Gesamtsäure relativ und absolut.

Durchschneidung des Splanchnicus major und mehrerer minores vermehrt Menge, Chlor, relativ und absolut, und p_H, vermindert spezifisches Gewicht, Titrationsazidität, Ammoniak und Ammoniakquotienten und Gesamtsäure, relativ und absolut, Gesamtstickstoff wird relativ vermindert, absolut erhöht.

Vagusdurchschneidung erhöht Menge, Chlor stark, läßt alle übrigen Qualitäten relativ unverändert und erhöht sie absolut.

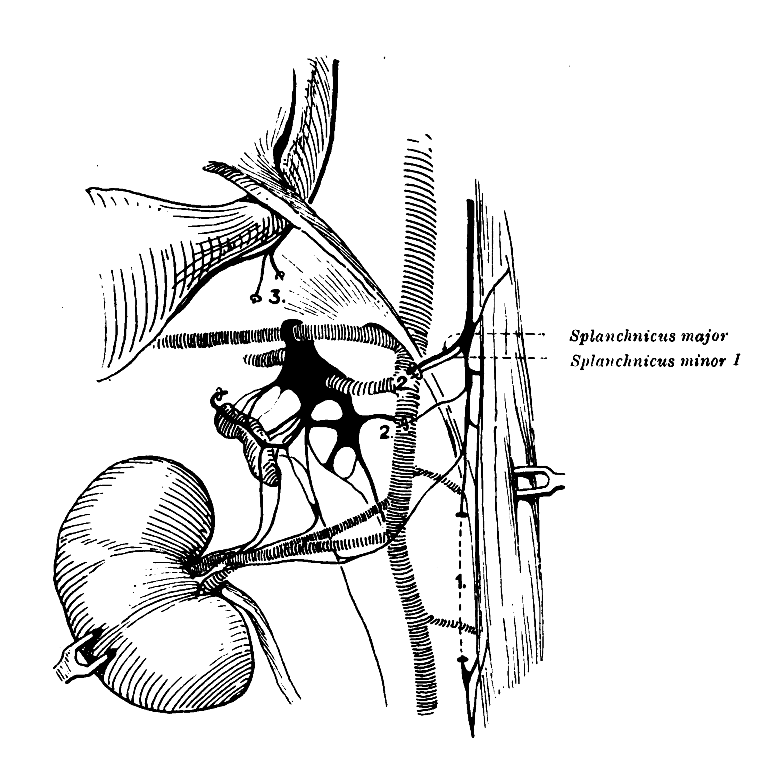


Abb. 5. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 7. *1* Grenzstrang entfernt. *2* Splanchnicus major und Splanchnicus minor I und II durchtrennt. *3* Vagus durchtrennt.

Versuch 8 (26. V. 1924).

Hund, ♂, 12 kg Gewicht. $7^h 30'$ a. m. 2 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. $8^h 00'-8^h 20'$ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		8h 30′—11h 00′ normal		11h 35′—2h 00′ 11h 00′—11h 30′ Grenzstrang zwischen L. 1 und 3 links entfernt	
		L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	7,2	7,8	9,5	11,0
	L : R	0,92 : 1		0,86 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	5,65	5,72	6,56	8,09
	insges.	40,6	44,6	62,3	89,0
	L : R	0,91 : 1		0,70 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0532	1,0524	1,0437	1,0440
p_H		7,20	7,20	8,20	7,75
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	1,45	1,50	0,0	0,10
	insges.	10,44	11,70	0,0	1,1
	L : R	0,90 : 1		0	
NH_3 in mg	pro ccm	0,705	0,680	0,272	0,102
	insges.	5,07	5,30	2,58	1,13
	L : R	0,96 : 1		2,13 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	5,60	5,50	?	0,75
	insges.	40,3	42,08	?	8,25
	L : R	0,95 : 1		?	
Gesamt-N in mg	pro ccm	34,7	33,4	15,5	23,9
	insges.	250,0	260,8	147,2	262,9
	L : R	0,96 : 1		0,56 : 1	
davon % NH_3—N		1,7	1,7	1,5	0,38
Bemerkungen		$8^h 45'$ 5 ccm 10% NaCl intravenös. $9^h 00'$ 50 ccm physiol. NaCl subkutan. $9^h 30'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös. $9^h 35'$ 70 ccm physiol. NaCl subkutan. $10^h 05'$, $10^h 35'$ und $11^h 30'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$12^h 15'$ und $12^h 20'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös	

Entfernung des Grenzstranges zwischen Lumbalganglion 1 und 3. Läßt Menge, spezifisches Gewicht unverändert, erhöht Ammoniak, Ammoniakquotienten und p_H, setzt Chlor und Gesamtstickstoff relativ und absolut herab.

Versuch 9 (27. V. 1924).

Hund, ♀, 11 kg Gewicht. Um $4^h\,00'$ p. m. 1,5 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. $4^h\,30'$ tiefe Äthernarkose. $4^h\,35'$—$6^h\,00'$ linker unterer Grenzstrang steril durchtrennt. Bauchwunde vierfach vernäht. Befinden gut. Urin o. B. Am 23. VI. 1924 9 kg Gewicht. Um $7^h\,30'$ a. m. 100 ccm Urethan 10% subkutan. In Äthernarkose Ureterenkatheder beiderseits eingeführt. Vollkommene Anurie bis $8^h\,35'$. $8^h\,10'$ 10% NaCl-Lösung intravenös.

		$8^h\,35'$—$10^h\,30'$ Am 27. V. $4^h\,35'$—$6^h\,00'$ linker unterer Grenzstrang entfernt		$10^h\,55'$—$12^h\,30'$ $10^h\,30'$—$10^h\,35'$ linker Vagus durchtrennt		$1^h\,30'$—$3^h\,50'$ $12^h\,30'$—$1^h\,00'$ linke hintere Wurzeln L. 1 und 2 durchtrennt	
		L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	6,9	8,4	6,4	8,9	4,7	0,1
	L : R	0,82 : 1		0,72 : 1		47 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	8,39	8,13	7,34	7,56	—	—
	insges.	57,8	68,3	46,9	67,3	—	—
	L : R	0,85 : 1		0,7 : 1		—	
Spezifisches Gewicht		1,0389	1,0347	1,0350	1,0286	—	—
p_H		7,25	7,40	7,60	7,70	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	1,27	0,79	0,60	0,40	—	—
	insges.	8,77	6,64	3,84	3,56	—	—
	L : R	1,3 : 1		1,1 : 1		—	
NH_3 in mg	pro ccm	0,459	0,323	0,184	0,185	—	—
	insges.	3,16	2,71	1,17	1,65	—	—
	L : R	1,2 : 1		0,7 : 1		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	3,97	2,69	1,65	1,49	—	—
	insges.	27,4	22,6	10,54	13,28	—	—
	L : R	1,2 : 1		0,8 : 1		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	18,4	16,9	9,8	9,46	—	—
	insges.	127,0	142,0	62,8	84,3	—	—
	L : R	0,9 : 1		0,75 : 1		—	
davon % NH_3—N		2,00	1,55	1,50	1,60	—	—
Bemerkungen		$8^h\,50'$ und $9^h\,20'$ je 10 ccm 10% NaCl intrav. $9^h\,22'$ 1 ccm Morph. hydrochlor. 4% subkutan. $9^h\,35'$ 100 ccm physiol. NaCl subkutan. $9^h\,55'$ und $10^h\,30'$ je 10 ccm 10% NaCl intrav.		$10^h\,55'$ 10 ccm 10% NaCl intrav. $11^h\,00'$ 10 ccm Ol. camphor. forte subkutan. $11^h\,20'$, $11^h\,50'$, $12^h\,50'$, $1^h\,05'$ und $1^h\,20'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$2^h\,15'$ 10 ccm 10% NaCl intrav. $2^h\,30'$ 100 ccm phys. NaCl subkutan. $2^h\,50'$ 10 ccm 10% NaCl intrav. $3^h\,30'$ 10 ccm 10% NaCl intrav.	

Entfernung des unteren Grenzstranges läßt Menge, Chlor, spezifisches Gewicht fast unverändert, ebenso Gesamtstickstoff, setzt p_H herab und erhöht Titrationsazidität, Gesamtsäure, Ammoniak und Ammoniakquotienten.

Vagusdurchschneidung ist fast ohne Einfluß, Durchtrennung der hinteren Wurzeln erhöht Menge enorm.

Versuch 10 (30. V. 1924).

Katze, ♀, 3,2 kg Gewicht. $5^h 15'$ a. m. 32 ccm 10% Urethan subkutan. $7^h 40'$ bis $8^h 00'$ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		8h 10'—9h 10' normal		9h 20'—10h 50' 9h 10'—9h 20' linker Grenzstrang zwischen L 1 und 3 durchtrennt	
		L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	7,5	7,0	10,9	1,2
	L : R	1,05 : 1		9 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	0,617	0,714	2,680	0,430
	insges.	4,63	5,00	29,2	0,516
	L : R	0,95 : 1		56 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0328	1,0324	1,0220	1,0306
p_H		7,20	7,20	7,55	6,80 ?
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,95	0,90	0,80	2,60
	insges.	7,12	6,30	8,72	3,12
	L : R	1,1 : 1		2,8 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,407	0,400	0,255	0,102
	insges.	3,05	2,80	2,78	0,12
	L : R	1,1 : 1		23 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	3,35	3,25	2,30	2,20
	insges.	25,1	22,8	25,0	2,64
	L : R	1,1 : 1		9,5 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	7,96	7,70	1,54	10,09
	insges.	59,6	53,9	16,8	12,1
	L : R	1,1 : 1		1,4 : 1	
davon % NH_3-N		4,2	4,2	13,6	0,8
Bemerkungen		—		$10^h 35'$ 40 ccm physiol. NaCl subkutan.	

Entfernung des Grenzstranges zwischen Lumbalganglion 1 und 3 und des unteren Grenzstrangastes zur Niere erhöht Menge, Chlor, p_H, Ammoniak, Ammoniakquotienten und Gesamtsäure relativ und absolut, vermindert spezifisches Gewicht, Titrationsazidität und Gesamtstickstoff relativ und erhöht beide absolut.

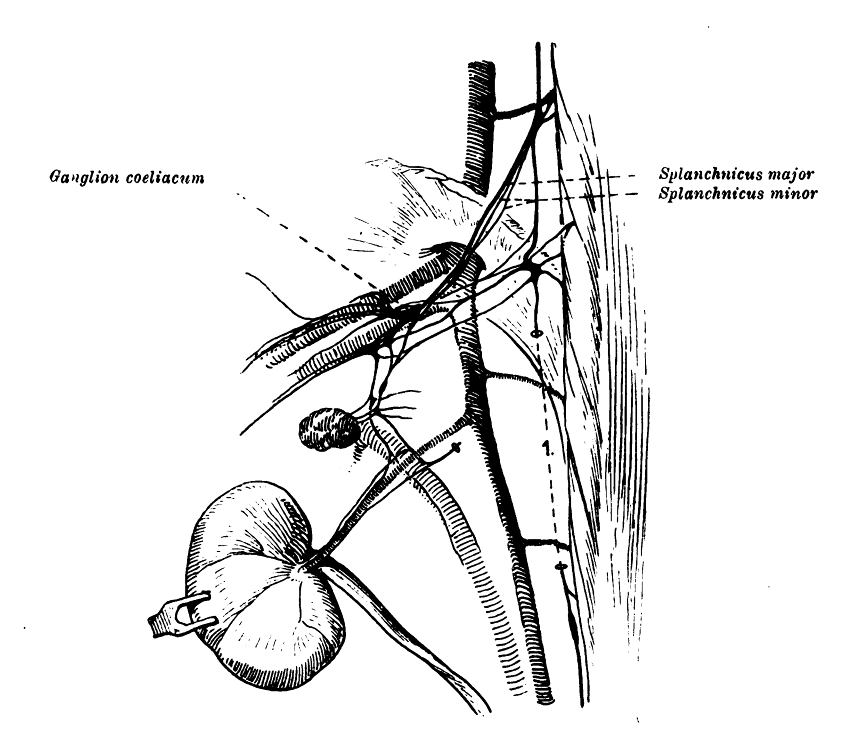


Abb. 6. Linke Nierennerven, Katze, Versuch 10. *1* Grenzstrang entfernt.

Versuch 11 (2. VI. 1924).

Hund, ♂, 12 kg Gewicht. $7^h\,30'$ a. m. 1,5 ccm Morphin. hydrochlor. subkutan. $8^h\,00'$—$8^h\,30'$ in Ätherrausch Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		$8^h\,40'$—$10^h\,00'$		$10^h\,35'$ - $12^h\,50'$		$1^h\,00'$—$4^h\,00'$		$4^h\,25'$—$6^h\,15'$		$6^h\,30'$—$8^h\,00'$		$8^h\,10'$—$8^h\,52'$	
		normal		$10^h\,00'$—$10^h\,20'$ Splanchnicus major vom Zwerchfellpfeiler bis kurz vor Eintritt in das Ganglion splanchnicum links durchtrennt		$12^h\,50'$—$1^h\,00'$ linker Splanchnicus minor I durchtrennt		$4^h\,00'$—$4^h\,20'$ linker Grenzstrang zwischen L. 1 und 3 durchtrennt		$6^h\,15'$—$6^h\,30'$ linker Splanchnicus minor II durchtrennt		$8^h\,00'$—$8^h\,10'$ ein linker Vagusast zum Ganglion coeliacum durchtrennt	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	6,0	6,1	6,8	5,9	12,2	7,1	12,7	3,3	15,4	2,3	7,9	0,2
	L : R	1 : 1		1,15 : 1		1,7 : 1		3,9 : 1		6,7 : 1		40 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	2,48	2,43	1,23	1,45	2,52	1,86	4,56	2,42	5,89	3,86	—	—
	insges.	14,9	14,8	8,36	8,56	30,6	13,2	59,2	7,97	90,5	8,87	—	—
	L : R	1 : 1		1 : 1		2,3 : 1		7,4 : 1		10 : 1		—	

		8h 40′–10h 00′		10h 35′–12h 50′		1h 00′ 4h 00′		4h 25′–6h 15′		6h 30′–8h 00′		8h 10′–8h 52′	
		normal		10h 00′–10h 20′ Splanchnicus major vom Zwerchfellpfeiler bis kurz vor Eintritt in das Ganglion splanchnicum links durchtrennt		12h 50′–1h 00′ linker Splanchnicus minor I durchtrennt		4h 00′–4h 20′ linker Grenzstrang zwischen L. 1 und 3 durchtrennt		6h 15′–6h 30′ linker Splanchnicus minor II durchtrennt		8h 00′–8h 10′ ein linker Vagusast zum Ganglion coeliacum durchtrennt	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Spezifisches Gewicht		1,0470	1,0475	1,0480	1,0488	1,0441	1,0467	1,0325	1,0443	1,0217	1,0367	—	—
p_H		6,00	6,00	7,25	7,10	7,55	6,90	7,55	7,50	7,60	7,50?	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	11,95	12,05	6,65	5,35	3,90	6,20	0,60	4,60	0,20	0,30?	—	—
	insges.	71,7	73,4	45,3	31,5	47,5	43,9	7,62	15,16	3,08	0,69?	—	—
	L : R	1 : 1		1,45 : 1		1,15 : 1		0,5 : 1		4,5 : 1?		—	
NH_3 in mg	pro ccm	1,35	1,42	0,35	0,66	0,14	0,59	0,53	0,45	0,042	0,33?	—	—
	insges.	8,10	8,65	2,39	3,90	1,71	4,2	6,74	1,48	0,65	0,76?	—	—
	L : R	1 : 1		0,6 : 1		0,42 : 1		4,5 : 1		0,86 : 1?		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	19,90	20,40	8,70	9,25	4,75	9,70	3,75	7,25	0,45	2,25?	—	—
	insges.	119,4	124,2	59,1	54,5	57,9	68,8	47,6	24,9	6,93	5,17?	—	—
	L : R	1 : 1		1,1 : 1		0,85 : 1		1,9 : 1		1,3 : 1		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	5,74	5,87	11,60	16,8	6,85	13,15	5,60	22,39	6,30	15,10	—	—
	insges.	34,4	35,8	80,0	99,0	83,6	93,2	71,1	73,7	97,0	34,7	—	—
	L : R	1 : 1		0,8 : 1		0,9 : 1		0,95 : 1		2,8 : 1		—	
davon % NH_3—N		19,4	19,9	2,5	3,3	1,7	6,5	7,9	1,6	0,55	1,80	—	—
Bemerkungen		9h 40′ 50 ccm phys. NaCl subkutan.		10h 50′ und 12h 05′ je 50 ccm physiologische NaCl subkutan.		1h 25′ 50 ccm phys. NaCl subkutan. 2h 30′ und 3h 05′ je 50 ccm phys. NaCl subkutan. 3h 20′ 5 ccm 10% NaCl intravenös. 4h 20′ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		5h 10′ und 6h 05′ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		6h 40′ 10 ccm 10% NaCl intravenös. 7h 10′ 50 ccm phys. NaCl subkutan. 7h 15′ und 7h 50′ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		8h 10′ und 8h 30′ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.	

Entfernung des Splanchnicus major zwischen Zwerchfellpfeiler und Eintrittsstelle ins Ganglion splanchnicum läßt Menge, Chlor, Gesamtsäure, spezifisches Gewicht unverändert, vermindert Ammoniak und Ammoniakquotienten, Gesamtstickstoff, vermehrt Titrationsazidität und p_H.

Entfernung des Splanchnicus minor I zwischen Zwerchfellpfeiler und Eintrittsstelle ins Ganglion coeliacum vermehrt Menge, Chlor relativ und absolut, p_H, Gesamtstickstoff und Titrationsazidität absolut, vermindert spezifisches Gewicht, Gesamtstickstoff und Titrationsazidität relativ, Ammoniak und Gesamtsäure relativ und absolut und Ammoniakquotienten.

Entfernung des Grenzstranges zwischen Lumbalganglion 1 und 3 vermehrt Menge, Chlor relativ und absolut, Ammoniak relativ und Ammoniakquotienten, vermindert spezifisches Gewicht, Titrationsazidität relativ und absolut, Gesamtsäure bleibt relativ unverändert, absolut vermehrt. Gesamtstickstoff ist relativ vermindert, absolut vermehrt.

Entfernung des Splanchnicus minor II steigert Menge, Chlor, vermindert spezifisches Gewicht, läßt p_H unverändert. Alle anderen Qualitäten sind relativ unverändert, absolut gesteigert.

Durchtrennung eines Vagusastes zum Ganglion coeliacum erhöht Menge stark.

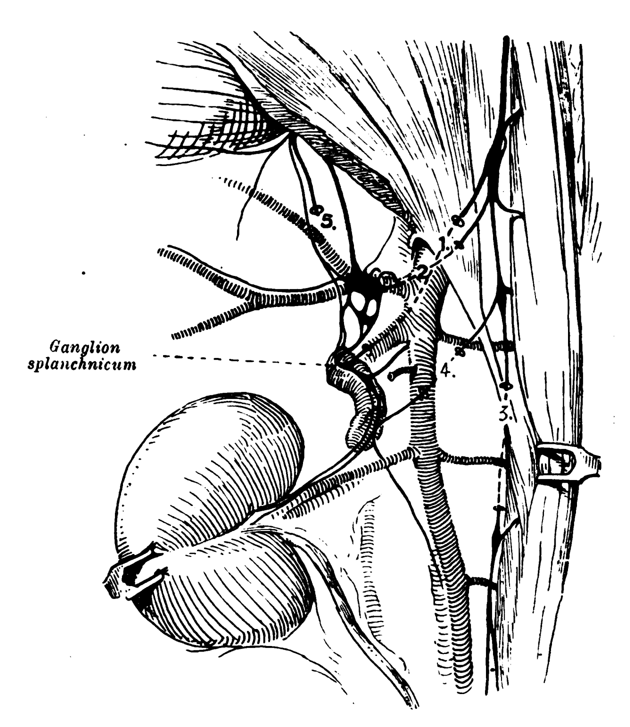


Abb. 7. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 11. *1* Splanchnicus major entfernt. *2* Splanchnicus minor I entfernt. *3* Grenzstrang entfernt. *4* Splanchnicus minor II durchtrennt. *5* Ein Vagusast zum linken Ganglion coeliacum durchtrennt.

Versuch 12 (5. VI. 1924).

Hund, ♀, 15 kg Gewicht. $7^h\ 30'$ a. m. 2,0 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. In leichtestem Ätherrausch $7^h\ 40'$—$8^h\ 00'$ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		8h 15'—9h 45' normal		10h 15'—12h 00' 9h 45'—10h 10' linker Splanchnicus major unterhalb des Ganglion splanchnicum durchtrennt		12h 10'—1h 45' 12h 00'–12h 05' linker künstlich getrennter Splanchnicus minor I durchtrennt		2h 00'—3h 45' 1h 50'–2h 00' linker Grenzstrang zwischen L. 2 und 4 durchtrennt		4h 10'–6h 05' 3h 45'–4h 05' am linken Nierenhilus sämtliche Nierennerven durchtrennt		6h 05'—6h 43'	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	5,9	6,3	7,0	6,8	7,8	6,3	7,9	5,8	8,1	5,5	5,9	5,9
	L : R	0,92 : 1		1 : 1		1,25 : 1		1,35 : 1		1,5 : 1		1 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	3,82	3,82	2,47	2,38	1,62	0,86	0,43	0,62	0,57	1,23	—	—
	insges.	22,5	24,0	17,3	16,2	12,6	5,42	3,47	3,60	4,62	6,76	—	—
	L : R	0,92 : 1		1,05 : 1		2,3 : 1		1 : 1		0,7 : 1		—	
Spezifisches Gewicht		1,0390	1,0390	1,0407	1,0421	1,0460	1,0449	1,0461	1,0430	1,0428	1,0401	—	—
p_H		7,80	7,80	7,45	7,35	7,15	7,05	7,00	6,90	7,00	6,95	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,1	0,1	1,30	0,95	7,4	5,00	7,70	6,40	5,20	3,40	—	—
	insges.	0,59	0,63	9,10	6,45	57,6	31,5	60,8	37,1	42,0	18,7	—	—
	L : R	0,92 : 1		1,4 : 1		1,8 : 1		1,65 : 1		2,2 : 1		—	
NH_3 in mg	pro ccm	0,187	0,187	0,322	0,298	0,630	0,712	0,569	0,475	0,543	0,365	—	—
	insges.	11,0	11,8	2,25	2,02	4,92	4,48	4,49	2,76	4,39	2,02	—	—
	L : R	0,92 : 1		1,1 : 1		1,1 : 1		1,65 : 1		2,2 : 1		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	1,2	1,2	3,20	2,70	11,10	9,20	11,05	9,20	8,40	5,55	—	—
	insges.	7,08	7,56	22,4	18,3	86,6	57,9	87,2	53,4	67,9	30,5	—	—
	L : R	0,92 : 1		1,2 : 1		1,5 : 1		1,65 : 1		2,2 : 1		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	16,2	16,5	21,8	18,5	20,6	9,8	13,9	17,8	12,7	10,9	—	—
	insges.	95,6	104,0	152,6	125,7	160,7	61,8	110,0	105,9	102,9	59,9	—	—
	L : R	0,92 : 1		1,2 : 1		2,6 : 1		1,05 : 1		1,75 : 1		—	
davon % NH_3—N		0,98	0,97	1.22	1,34	2,5	6,0	3,4	2,2	3,5	2,75	—	—
Bemerkungen		8h 30' 50 ccm phys. NaCl subkutan. 9h 10' 10 ccm 10% NaCl intravenös.		—		—		—		—		6h 10' 20 ccm 10% NaCl intravenös.	

Durchtrennung des Splanchnicus major läßt Menge, Chlor, spezifisches Gewicht, Ammoniak unverändert, erhöht p_H, Titrationsazidität, Gesamtsäure und Gesamtstickstoff, vermindert Ammoniakquotienten.

Durchschneidung des vom Splanchnicus major künstlich getrennten Splanchnicus minor I erhöht Menge, Chlor relativ und absolut, Gesamtstickstoff relativ und absolut und Gesamtsäure und Titrationsazidität absolut, vermindert Ammoniak relativ und Ammoniakquotienten, läßt alles übrige unverändert.

Entfernung des Grenzstranges (streckenweise doppelt) zwischen Lumbalganglion 2 und 3 läßt Menge, spezifisches Gewicht, p_H, Titrationsazidität, Gesamtsäure unverändert, vermindert Chlor und Gesamtstickstoff, erhöht Ammoniak und Ammoniakquotienten. Weitere Operationen nicht mehr zu verwerten.

Abnormität: Das linke Ganglion coeliacum mit dem rechten zu einem großen Ganglion verschmolzen, daß auf der rechten Seite der Arteria coeliaca liegt und in das der ganze Vagus und die Grenzstrangäste der rechten Seite eintreten. Im Bereich der Splanchnici der linken Seite liegen nur verhältnismäßig kleine Ganglien, die sich um die Art. mesent. gruppieren und aus dem Ganglion coeliacum rechts starke Nerven aufnehmen. Von hier aus ziehen die Nierennerven nach Vereinigung mit den Grenzstrangfasern zur Niere.

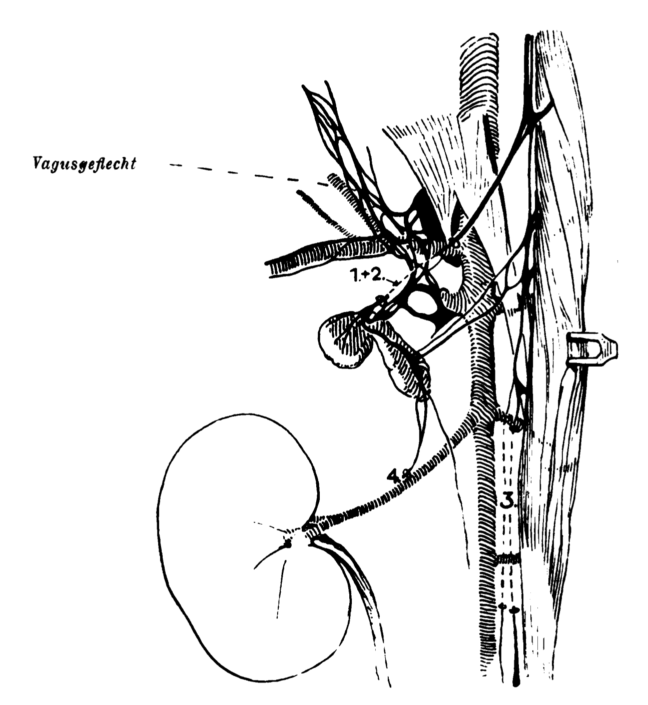


Abb. 8. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 12. *1* und *2* Splanchnicus major und minor I entfernt. *3* Grenzstrang, in diesem Falle doppelt, entfernt. *4* Nierennerven am Hilus entfernt.

Versuch 13 (16. VI. 1924).

Hund, ♂, 14 kg Gewicht. Seit 2 Tagen Hunger. $7^h\,30'$ a. m. 2 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. $7^h\,45'$—$8^h\,00'$ in Äthernarkose Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

	$8^h\,10'$—$9^h\,05'$ normal		$9^h\,40'$—$12^h\,50'$ $9^h\,10'$—$9^h\,40'$ linker Splanchnic. major und mit ihm verwachsener minor I unterhalb des Ganglion coeliacum durchtrennt		$1^h\,05'$—$2^h\,45'$ $12^h\,50'$—$1^h\,00'$ linker Grenzstrang L. 2–3 entfernt		$3^h\,10'$—$5^h\,35'$ $2^h\,50'$—$3^h\,05'$ linker oberer Grenzstrang (D. 13, L. 1) entfernt und sämtliche Splanchnici minores durchtrennt		$5^h\,50$—$6^h\,25'$ $5^h\,35'$—$5^h\,50'$ sämtliche zum Ganglion coeliacum ziehenden Vagusäste durchtrennt	
	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm: absolut	6,7	8,1	11,0	6,3	15,9	8,2	16,3	1,8	2,5	0,05
Menge in ccm: L:R	0,83:1		1,75:1		1,95:1		9,0:1		50:1	
Chlor in mg: pro ccm	3,42	3,62	3,42	4,75	5,90	6,56	6,75	6,62	—	—
Chlor in mg: insges.	22,9	29,28	37,62	29,85	93,8	53,8	110,0	11,9	—	—
Chlor in mg: L:R	0,78:1		1,25:1		1,75:1		8,5:1		—	
Spezifisches Gewicht	1,0453	1,0399	1,0460	1,0352	1,0299	1,0334	1,0251	1,0221?	—	—
p_H	7,50	7,50	7,65	8,15	7,75	7,90	7,65	7,65	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH: pro ccm	1,5	1,5	1,5	0,0	0,2	0,0	0,7	0,9	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH: insges.	10,05	12,15	16,50	0,0	3,18	0,0	11,4	1,62	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH: L:R	0,83:1		?		?		7,0:1		—	
NH_3 in mg: pro ccm	0,153	0,153	0,204	0,119	0,102	0,042	0,102	0,042	—	—
NH_3 in mg: insges.	1,02	1,24	2,24	0,75	1,62	0,34	1,66	0,076	—	—
NH_3 in mg: L:R	0,83:1		3:1		4,6:1		22:1		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH: pro ccm	2,4	2,4	2,7	0,7	0,8	0,25	1,30	1,15	—	—
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH: insges.	16,1	19,4	2,97	4,41	12,70	2,05	21,20	2,04	—	—
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH: L:R	0,83:1		6,7:1		6,2:1		10:1		—	
Gesamt-N in mg: pro ccm	10,12	10,39	16,16	4,62	6,83	8,14	4,62	4,37	—	—
Gesamt-N in mg: insges.	67,8	84,3	177,8	29,2	108,7	66,6	75,4	78,6	—	—
Gesamt-N in mg: L:R	0,80:1		6,1:1		1,65:1		9,7:1		—	
davon % NH_3—N	1,24	1,21	1,05	2,1	1,2	0,43	1,8	0,8	—	—
Bemerkungen	—		$10^h\,30'$, $10^h\,50'$, $11^h\,50'$ u. $12^h\,35'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$1^h\,15'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$3^h\,15'$ 10 ccm 10% NaCl iv. $4^h\,00'$ 5 ccm 10% NaCl iv. $4^h\,10'$ u. $5^h\,25'$ je 10 ccm 10% NaCl intrav.		—	

Urin links in der Normalperiode Menge etwas verringert, qualitativ gleich. Durchtrennung von Splanchnicus major und minor I vor dem Eintritt in das Ganglion coeliacum steigert Menge, Chlor absolut, spezifisches Gewicht, Titrationsazidität, Ammoniak relativ und absolut, Gesamtsäure relativ und absolut, und in hohem Maße Gesamtstickstoff relativ und absolut, setzt p_H, Ammoniak und Ammoniakquotienten und Chlor relativ herab.

Entfernung des Grenzstranges Lumbalganglion 2—3, erhöht Menge gering, Chlor relativ und absolut, p_H, Ammoniak absolut und relativ, und Ammoniakquotienten, vermindert spezifisches Gewicht, Tritrationsazidität, Gesamtsäure und Gesamtstickstoff relativ und absolut.

Entfernung des oberen Grenzstranges und Durchtrennung der Splanchnici minores II und III erhöht Menge stark, ebenso Chlor und Gesamtstickstoff, verwischt die übrigen Differenzen.

Durchschneidung aller zum Ganglion coeliacum ziehender Vagusäste steigert die Menge enorm.

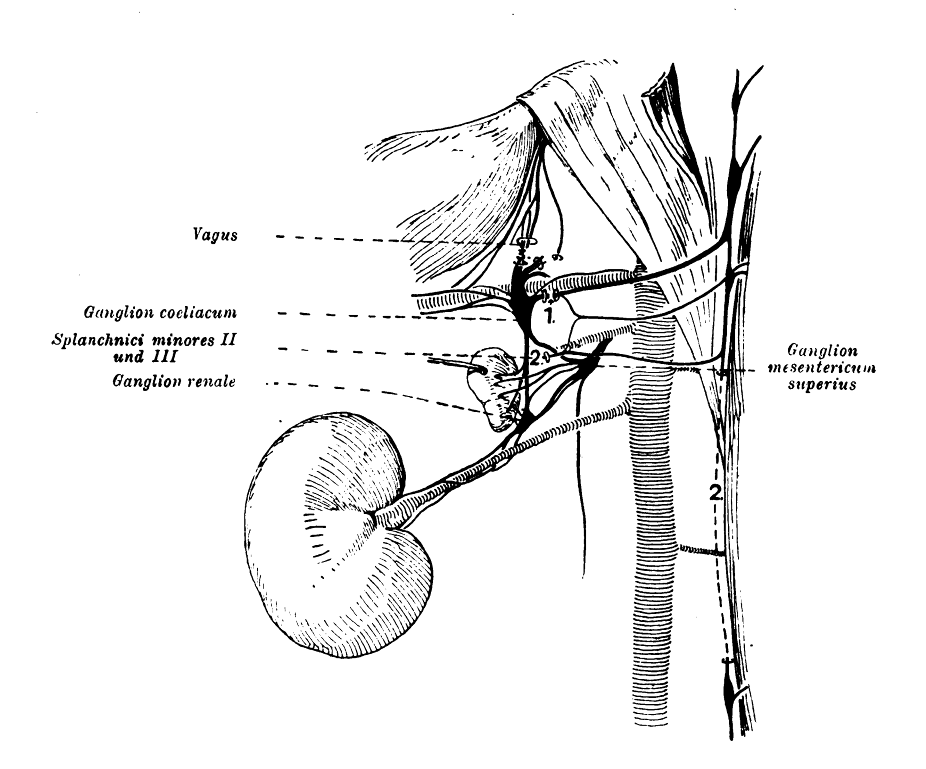


Abb. 9. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 13. *1* Splanchnicus major und minor I durchtrennt. *2* Grenzstrang und Splanchnici minores II und III entfernt (2. und 3. Eingriff). *3* (4. Eingriff) sämtliche zu beiden Ganglia coeliaca ziehende Vagusäste durchtrennt.

Versuch 14 (20. VI. 1924).

Hund, ♀, 13 kg Gewicht. 7^h 30′ a. m. 1,5 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. 8^h 00′—8^h 15′ in Äthernarkose Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		8^h 30′—9^h 50′		10^h 15′—12^h 30′		12^h 50′—3^h 25′		3^h 40′—4^h 40′	
		normal		9^h 50′—10^h 15′ linker Vagus dicht am Ganglion coeliacum durchtrennt, Vagus zum rechten Ganglion erhalten		12^h 30′—12^h 40′ sämtliche Splanchnici minores links durchtrennt		3^h 25′—3^h 40′ rechte Niere am Hilus entnervt	
		L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	7,0	6,2	7,8	7,6	31,2	0,3	1,8	0,6
	L : R	1,1 : 1		1 : 1		104 : 1		3 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	5,10	4,33	4,85	4,82	—	—	—	—
	insges.	35,7	26,8	37,8	36,6	—	—	—	—
	L : R	1,3 : 1		1 : 1		—		—	
Spezifisches Gebiet		1,0300	1,0300	1,0283	1,0250	—	—	—	—
p_H		7,75	7,75	7,95	7,95	—	—	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—
	insges.	—	—	—	—	—	—	—	—
	L : R	—		—		—		—	
NH_3 in mg	pro ccm	0,160	0,166	0,133	0,122	—	—	—	—
	insges.	1,12	1,06	1,04	0,93	—	—	—	—
	L : R	1,1 : 1		1,1 : 1		—		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	—	—	—	—	—	—	—	—
	insges.	—	—	—	—	—	—	—	—
	L : R	—		—		—		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	11,6	11,3	17,7	7,40	—	—	—	—
	insges.	81,2	70,0	1[illegible]8,0	56,2	—	—	—	—
	L : R	1,15 : 1		2,4 : 1		—		—	
davon % NH_3—N		1,15	1,20	0,63	1,40	—	—	—	—
Bemerkungen		9^h 20′ 10 ccm 10% NaCl intravenös. 9^h 25′ 130 ccm 10% Urethan subkutan. 9^h 40′ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		10^h 20′, 10^h 37′, 11^h 10′ und 11^h 45′ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		1^h 15′, 2^h 05′ und 3^h 10′ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		3^h 45′ und 4^h 25′ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.	

Durchschneidung des Vagus kurz vor Eintritt in das linke Ganglion coeliacum (zum rechten Ganglion ziehen noch einige unverletzte Vagusäste) läßt Menge, Chlor, Ammoniak unverändert, vermehrt spezifisches Gewicht, Gesamtstickstoff, vermindert Ammoniakquotienten.

Durchtrennung der Splanchnici minores vermehrt Menge enorm.

Durch Entnervung des rechten Nierenhilus partieller Mengenausgleich.

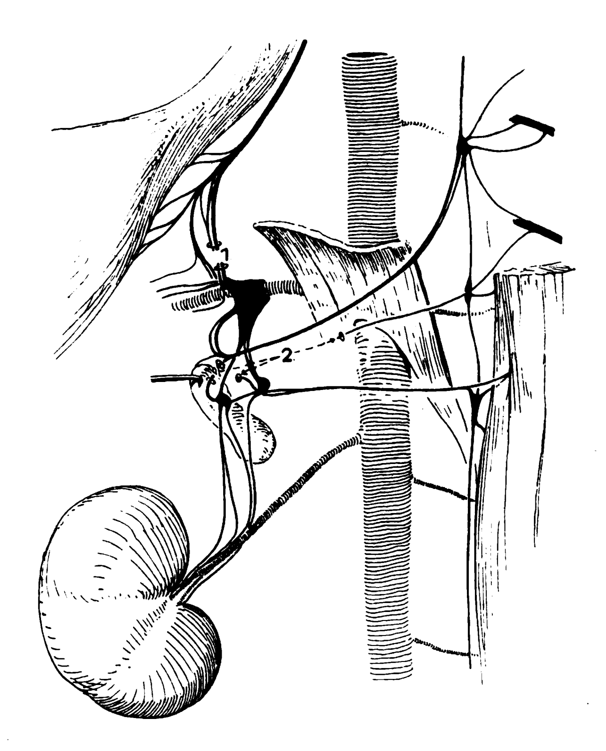


Abb. 10. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 14. *1* Vagus zum linken Ganglion coeliacum durchtrennt. *2* Durchtrennungsstelle der Splanchnici minores I und II.

Versuch 15 (25. VI. 1924).

Hund, ♀, 10 kg Gewicht. Am 24. VI. 1924 $6^h\,30'$ p. m. 100 ccm Urethan 10% subkutan. Am 25. VI. 1924 $7^h\,30'$ a. m. 50 ccm Urethan 10% subkutan. Um $7^h\,50'$—$8^h\,10'$ in Äthernarkose Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		$8^h\,15'$—$9^h\,35'$ normal		$10^h\,15'$—$10^h\,55'$ $9^h\,35'$—$10^h\,10'$ linke hintere Wurzeln D. 13 und L. 1 intradural durchtrennt		$11^h\,10'$—$1^h\,10'$ $11^h\,55'$—$11^h\,10'$ linke hintere Wurzel D. 12 intradural durchtrennt		$1^h\,25'$—$2^h\,55'$ $1^h\,10'$—$1^h\,25'$ linker unterer Grenzstrang entfernt	
		L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	5,6	8,4	2,9	3,7	13,2	13,7	5,6	5,6
	L:R	0,67:1		—		1:1		1:1	
Chlor in mg	pro ccm	6,71	7,91	—	—	10,11	10,59	9,97	9,26
	insges.	37,6	66,3	—	—	133,8	145,2	55,8	51,9
	L:R	0,6:1		—		0,9:1		1,1:1	

		$8^h\,15'$—$9^h\,35'$		$10^h\,15'$—$10^h\,55'$		$11^h\,10'$—$1^h\,10'$		$1^h\,25'$—$2^h\,55'$	
		normal		$9^h\,35'$—$10^h\,10'$ linke hintere Wurzeln D. 13 und L. 1 intradural durchtrennt		$10^h\,55'$—$11^h\,10'$ linke hintere Wurzel D. 12 intradural durchtrennt		$1^h\,10'$—$1^h\,25'$ linker unterer Grenzstrang entfernt	
		L	R	L	R	L	R	L	R
Spezifisches Gewicht		1,0413	1,0363	—	—	1,0292	1,0288	1,0212	1,0249
p_H		6,70	6,70	—	—	7,70	7,70	7,70	7,50
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	6,00	3,78	—	—	0,32	0,32	0,40	0,90
	insges.	33,6	31,8	—	—	4,22	4,38	2,24	5,04
	L : R	1,05 : 1		—		1 : 1		0,45 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,564	0,318	—	—	0,088	0,098	0,421	0,139
	insges.	3,15	2,68	—	—	1,16	1,34	2,36	0,78
	L : R	1,2 : 1		—		0,85 : 1		3 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	9,32	5,66	—	—	0,84	0,90	2,88	1,72
	insges.	52,3	47,6	—	—	11,1	12,3	16,1	9,6
	L : R	1,1 : 1		—		0,9 : 1		1,7 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	10,52	7,70	—	—	6,49	6,69	4,35	7,62
	insges.	58,9	64,6	—	—	85,6	91,8	24,4	42,6
	L : R	0,9 : 1		—		0,95 : 1		0,55 : 1	
davon % NH_3—N		4,4	3,4	—	—	1,1	1,15	8,0	1,5
Bemerkungen		$8^h\,30'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös. $8^h\,45'$ 100 ccm physiol. NaCl subkutan. $9^h\,10'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös. $10^h\,10'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös. $10^h\,10'$ 0,5 ccm 1% Hexeton intravenös.		$10^h\,30'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$11^h\,10'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$1^h\,30'$, $1^h\,50'$ und $2^h\,40'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös. $1^h\,50'$ 0,5 ccm 1% Hexeton intravenös.	

Linke Niere pathologisch verändert (akute Glomerulonephritis), scheidet in der Normalperiode weniger Urin mit verringertem Chlor aus, alle übrigen Qualitäten erhöht, aber gleiche p_H. Hintere Wurzeldurchschneidung Dorsalganglion 12—13, Lumbalganglion 1 erhöht Menge, Chlor, läßt p_H unverändert, vermindert alle anderen Qualitäten.

Entfernung des unteren Grenzstranges erhöht p_H, Ammoniak, Gesamtsäure, Ammoniakquotienten und Chlor, vermindert spezifisches Gewicht, Titrationsazidität und Gesamtstickstoff, läßt Menge unverändert.

Versuch 16 (27. VI. 1924).

Hund, ♂, 19 kg Gewicht. Am 26. VI. 1924 $6^h\,30'$ p. m. 200 ccm Urethan 10% subkutan. Am 27. VI. 1924 $7^h\,15'$ a. m. 40 ccm Urethan 10% subkutan. $7^h\,30'$ bis $8^h\,10'$ in Ätherrausch Ureterenkanülen beiderseits eingeführt.

		$8^h\,20'$—$9^h\,40'$ normal		$10^h\,40'$—$1^h\,10'$ $9^h\,40'$—$10^h\,40'$ linke hintere Wurzeln D. 12 und 13, L. 1 intradural durchtrennt		$1^h\,25'$—$3^h\,35'$ $1^h\,10'$—$1^h\,20'$ linker unterer Grenzstrang zwischen zwei Ganglien L. 1 und 2 entfernt	
		L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	5,8	6,6	11,0	4.6	8,0	4,5
	L:R	0,88:1		2,4:1		1,8:1	
Chlor in mg	pro ccm	3,40	3,40	3,09	1,54	5,23	2,85
	insges.	19,7	22,4	33,9	7,09	41,8	13,2
	L:R	0,88:1		4,8:1		3,2:1	
Spezifisches Gewicht		1,0390	1,0393	1,0380	1,0366	1,0329	1,0293
p_H		6,50	6,50	7,65	7,65	8,10	7,70
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	4,75	4,75	1,71	4,07	0,00	2,42
	insges.	27,5	31,3	18,8	18,7	—	10,9
	L:R	0,88:1		1:1		—	
NH_3 in mg	pro ccm	1,01	0,995	0,378	0,810	0,586	0,221
	insges.	5,85	6,65	4,16	3,72	4,69	0,99
	L:R	0,88:1		1,1:1		4,7:1	
Gesamtsäure in ccm n/100NaOH	pro ccm	10,70	10,60	3,93	8,94	3,45	3,72
	insges.	62,0	69,9	43,2	41,2	27,6	16,7
	L:R	0,88:1		1,05:1		1,65:1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	20,5	20,6	7,51	14,3	4,02	12,3
	insges.	118,8	135,9	82,6	65,8	32,2	55,4
	L:R	0,88:1		1,25:1		0,58:1	
davon % NH_3—N		4,05	4,00	4,14	4,65	11,5	1,5
Bemerkungen		$10^h\,00'$ 15 ccm Oleum camph. forte subkut. $10^h\,40'$ 10 ccm Oleum camph. forte subkut.		$10^h\,45'$ 120 ccm phys. NaCl subkutan, bis $11^h\,30'$ rechts totale Anurie, links 1 ccm Urin. $11^h\,05'$, $11^h\,30'$, und $12^h\,15'$ je 20 ccm 10% NaCl intravenös.		$1^h\,35'$, $1^h\,55'$ und $2^h\,35'$ je 20 ccm 10% NaCl intrav. $2^h\,25'$ 10 ccm Ol. camphorum forte subkutan. $3^h\,05'$ 100 ccm phys. NaCl subkutan.	

Durchschneidung der hinteren Wurzeln Dorsalganglion 12 und 13, Lumbalganglion 1 vermehrt Menge, Chlor relativ und absolut und in geringem Maße spezifisches Gewicht (stark vermehrte Kochsalzausscheidung), alle übrigen Qualitäten sind relativ vermindert, absolut unverändert.

Entfernung des unteren Grenzstrangs läßt Menge und Chlor unverändert, setzt Gesamtstickstoff herab und steigert alle übrigen Qualitäten, vor allem Ammoniak und Ammoniakquotienten.

Versuch 17 (30. VI. 1924).

Hund, ♂, 10 kg Gewicht. 7^h 30′ a. m. 1,5 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan und 30 ccm Urethan 10% subkutan. In Ätherrausch 7^h 45′—8^h 10′ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		8^h 15′—9^h 35′		10^h 35′—12^h 05′		12^h 40′—2^h 00′		2^h 20′—3^h 40′		4^h 00′—5^h 55′	
		normal		9^h 40′—10^h 30′ linke hintere Wurzeln D. 13, L. 1 und 2 intradural durchtrennt		12^h 05′—12^h 35′ linke hintere Wurzeln D. 12 u. L. 3 intradural durchtrennt		2^h 00′—2^h 15′ linke vordere Wurzeln D. 12 bis L. 3 intradural durchtrennt		3^h 40′—4^h 00′ linker Vagus durchtrennt	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	8,4	5,9	6,1	4,1	5,8	3,8	7,5	7,3	7,7	1,7
	L:R	1,4:1		1,45:1		1,52:1		1:1		4,5:1	
				1,5:1							
Chlor in mg	pro ccm	6,20	7,43	5,71	6,85	—	—	8,56	9,79	—	—
	insges.	52,1	43,8	67,4	53,4	—	—	64,1	71,2	—	—
	L:R	1,2:1		1,25:1		—		0,95:1		—	
Spezifisches Gewicht		1,0254	1,0288	1,0307	1,0346	—	—	1,0343	1,0375	—	—
p_H		7,40	7,40	7,40	7,40	—	—	7,25	7,15	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,88	1,12	0,60	0,64	—	—	1,35	1,65	—	—
	insges.	7,40	6,61	7,10	5,05	—	—	10,12	11,32	—	—
	L:R	1,1:1		1,4:1		—		0,9:1		—	
NH_3 in mg	pro ccm	0,304	0,355	0,417	0,476	—	—	0,366	0,357	—	—
	insges.	2,56	2,09	4,92	3,76	—	—	2,74	2,60	—	—
	L:R	1,25:1		1,3:1		—		1,05:1		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	2,67	3,21	3,05	3,44	—	—	3,50	3,75	—	—
	insges.	22,4	18,9	36,0	27,2	—	—	26,2	27,3	—	—
	L:R	1,2:1		1,3:1		—		0,95:1		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	10,12	12,70	11,42	14,0	—	—	6,50	12,48	—	—
	insges.	85,1	74,9	134,9	110,4	—	—	38,8	90,6	—	—
	L:R	1,15:1		1,2:1		—		0,43:1		—	
davon % NH_3—N		2,4	2,2	3,0	2,8	—	—	4,6	2,4	—	—
Bemerkungen		8^h 25′ 10 ccm 10% NaCl intravenös. 8^h 40′ 80 ccm physiol. NaCl subkutan. 10^h 00′ 0,5 ccm Hexeton 1% intravenös.		10^h 50′ und 11^h 30′ je 10 ccm 10% NaCl intrav. 12^h 35′ 0,5 ccm Hexeton 1% intravenös.				2^h 25′ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		4^h 05′, 4^h 50′ und 5^h 20′ je 10 ccm 10% NaCl intrav. 4^h 50′ 0,5 ccm Hexeton 1% intravenös.	

Durchschneidung der hinteren Wurzeln Dorsalganglion 12 bis Lumbalganglion 3 erhöht Menge und Chlor absolut geringfügig, vermindert spezifisches Gewicht, läßt alle übrigen Funktionen unbeeinflußt.

Durchtrennung der vorderen Wurzeln in gleicher Ausdehnung vermindert Menge und Chlor relativ und absolut, Titrationsazidität, relativ und absolut, Ammoniak absolut und Gesamtsäure absolut, Gesamtstickstoff relativ und absolut, erhöht p_H, Ammoniak relativ, Gesamtsäure relativ und Ammoniakquotienten.

Vagusdurchtrennung steigert die Menge.

Versuch 19 (10. VII. 1924).

Hund, ♂, 20 kg Gewicht. Am 9. VII. 1924 6^h 20′ p. m. 200 ccm Urethan 10% subkutan. Am 10. VII. 1924 in leichtem Ätherrausch 7^h 30′—8^h 00′ a. m. Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		8h 00′—9h 25′ normal		10h 40′—12h 55′ 9h 25′—10h 35′ linke hintere Wurzeln L. 2—4 extradural durchtrennt.		1h 20′—4h 10′ 12h 55′—1h 10′ linke vordere Wurzeln L. 2—4 extradural durchtrennt.	
		L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	5,6	5,6	6,3	5,2	2,4	2,0
	L : R	1 : 1		1,2 : 1		1,2 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	2,52	2,59	2,28	2,28	1,77	2,40
	insgesamt	14,20	14,50	14,50	11,80	4,25	4,80
	L : R	1 : 1		1,2 : 1		0,9 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0592	1,0565	1,0367	1,0343	1,0169	1,0100
p_H		5,80	5,80	5,40	5,40	5,80	5,80
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	17,50	17,38	6,10	4.98	3,45	3,45
	insgesamt	97,9	97,2	38,4	25,9	8,27	6,90
	L : R	1 : 1		1,5 : 1		1,2 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	2,02	1,57	1,15	0,97	0,40	0,46
	ingesamt	11,4	8,8	7,25	5,04	0,95	0,91
	L : R	1,3 : 1		1,45 : 1		1,05 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	29,38	26,62	12,88	10,70	5,79	6,15
	ingesamt	164,2	149,0	81,1	55,6	13,9	12,3
	L : R	1,1 : 1		1,45 : 1		1,1 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	32,4	23,8	6,3	15,8	5,0	7,4
	insgesamt	181,0	132,0	39,9	82,2	12,1	14,8
	L : R	1,35 : 1		0,5 : 1		0,8 : 1	
davon % NH_3—N		5,1	5,4	15,0	5,1	6,5	5,2
Bemerkungen		8^h 15′ 50 ccm Urethan 10% subkutan. 8^h 30′ und 8^h 50′ je 20 ccm 10% NaCl intravenös.		10^h 45′ 20 ccm 10% NaCl intravenös. 10^h 55′ 300 ccm physiologische NaCl subkutan. 11^h 10′ und 11^h 25′ je 20 ccm 10% NaCl intravenös. 11^h 50′ 30 ccm 10% NaCl intravenös.		1^h 25′ und 2^h 15′ je 30 ccm 10% NaCl intravenös. 2^h 20′ 300 ccm physiologische NaCl subkutan. 2^h 40′ und 3^h 25′ je 30 ccm 10% NaCl intravenös. 3^h 20′ 10 ccm Oleum camphoratum forte subkutan.	

Alle Ausschläge geringfügig, Versuch kaum zu bewerten.

Versuch 22 (21. VII. 1924).

Kaninchen, ♀, 3,2 kg Gewicht. $5^h 00'$ a. m. 25 ccm Urethan 10% subkutan. $7^h 45'$—$8^h 00'$ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt. $8^h 10'$ 2 ccm 10% NaCl intravenös.

		$8^h 20'$—$10^h 20'$ normal		$10^h 30'$—$12^h 10'$ $10^h 20'$—$10^h 30'$ linker unterer Grenzstrang L. 1—4 entfernt.	
		L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	4,4	4,2	4,6	5,7
	L:R	1:1		0,8:1	
Chlor in ccm	pro ccm	7,14	7,62	8,56	9,05
	insgesamt	31,4	31,9	39,4	51,1
	L:R	1:1		0,75:1	
Spezifisches Gewicht		1,0190	1,0190	1,0241	1,0221
p_H		7,80	7,80	7,95	7,70
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,0	0,0	0,0	0,2
	insgesamt	—	—	—	1,14
	L:R	—		—	
NH_3 in mg	pro ccm	0,167	0,170	0,097	0,0187
	insgesamt	7,35	7,14	0,445	0,106
	L:R	1:1		4,2:1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,98	1,00	0,57	0,31
	insgesamt	4,3	4,2	2,62	1,77
	L:R	1:1		1,5:1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	4,67	5,05	4,28	5,01
	insgesamt	20,5	21,2	19,7	28,6
	L:R	1:1		0,7:1	
davon % NH_3—N		2,85	2,80	1,85	0,30
Bemerkungen		$8^h 35'$ und $9^h 05'$ je 2 ccm 10% NaCl intravenös. $9^h 30'$ 6 ccm 10% NaCl intravenös.		$10^h 35'$ 6 ccm 10% NaCl intravenös. $12^h 00'$ 2 ccm 10% NaCl intravenös.	

Entfernung des unteren Grenzstranges vermindert Menge und Chlor absolut geringfügig, Gesamtstickstoff relativ und absolut, steigert p_H, Ammoniak, Gesamtsäure relativ und absolut und Ammoniakquotienten beträchtlich.

Versuch 23 (22. VII. 1924).

Kaninchen, ♂, 3,2 kg Gewicht. $5^h\,00'$ a. m. 25 ccm Urethan 10% subkutan. $7^h\,30'$—$7^h\,50'$ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		$8^h\,00'$—$8^h\,40'$ normal		$8^h\,55'$—$10^h\,30'$ $8^h\,40'$—$8^h\,50'$ linker unterer Grenzstrang L. 2—4 entfernt		$10^h\,30'$—$11^h\,05'$ keine neue Operation	
		L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	7,4	5,6	5,3	13,4	2,3	6,6
	L : R	1,3 : 1		0,4 : 1		0,35 : 1	
				0,38 : 1			
Chlor in mg	pro ccm	5,95	6,91	5,24	7,84	—	—
	insges.	43,9	37,8	39,8	156,8	—	—
	L : R	1,15 : 1		0,24 : 1		—	
Spezifisches Gewicht		1,0138	1,0149	1,0202	1,0188	—	—
p_H		7,85	7,85	8,05	8,05	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—
	insges.	—	—	—	—	—	—
	L : R	—		—		—	
NH_3 in mg	pro ccm	0,102	0,124	0,068	0,0136	—	—
	insges.	0,753	0,695	0,515	0,272	—	—
	L : R	1,1 : 1		1,9 : 1		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,60	0,73	0,40	0,08	—	—
	insges.	4,43	4,09	3,02	1,60	—	—
	L : R	1,1 : 1		1,9 : 1		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	2,10	2,88	3,39	0,868	—	—
	insges.	15,5	16,1	25,7	17,36	—	—
	L : R	1 : 1		1,5 : 1		—	
davon % NH_3—N		4,0	3,5	1,7	1,7	—	—
Bemerkungen		$8^h\,10'$ 4 ccm 10% NaCl intravenös.		$8^h\,55'$, $9^h\,15'$ und $10^h\,10'$ je 2 ccm 10% NaCl intravenös. $10^h\,20'$ linker Katheder herausgerutscht.		$10^h\,30'$ 2 ccm 10% NaCl intravenös. $10^h\,35'$ 100 ccm physiol. NaCl subkutan.	

Untere Grenzstrangentfernung vermindert stark Menge, Chlor relativ und absolut, läßt p_H unverändert und erhöht alle übrigen Qualitäten.

Versuch 24 (24. VII. 1924).

Kaninchen, ♂, 3 kg Gewicht. $5^h 00'$ a. m. 25 ccm Urethan 10% subkutan. $7^h 45'-8^h 00'$ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

	$8^h 00'-9^h 30'$		$9^h 45'-11^h 15'$		$11^h 25'-2^h 15'$		$2^h 25'-4^h 10'$	
	Normal		$9^h 30'-9^h 45'$ linker unterer Grenzstrang L. 2—4 durchtrennt		$11^h 15'-11^h 25'$ Splanchnicus major und minor links durchtrennt		$2^h 15'-2^h 25'$ rechter Nierennerv durchtrennt	
	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm absolut	9,4	7,4	7,1	5,8	8,1	4,5	1,7	8,8
Menge in ccm L:R	1,25:1		1,2:1		1,8:1		0,2:1	
Chlor in mg pro ccm	5,14	4,91	6,55	6,28	6,19	9,70	9,52	9,52
Chlor in mg insges.	48,3	36,4	46,5	36,4	50,0	43,5	16,2	83,7
Chlor in mg L:R	1,3:1		1,3:1		1,15:1		0,2:1	
Spezifisches Gewicht	1,0201	1,0234	1,0256	1,0309	1,0230	1,0257	1,0169	1,0155
p_H	8,25	8,25	8,30	8,10	8,10	8,30	8,10	7,85
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH pro ccm	—	—	—	—	—	—	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH insges.	—	—	—	—	—	—	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH L:R	—		—		—		—	
NH_3 in mg pro ccm	0,0696	0,0849	0,0882	0,0289	0,0493	0,0730	0,153	0,510
NH_3 in mg insges.	0,65	0,63	0,63	0,167	0,399	0,328	0,260	0,448
NH_3 in mg L:R	1:1		3,8:1		1,2:1		0,58:1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaHO pro ccm	0,41	0,50	0,52	0,17	0,29	0,43	0,90	0,30
Gesamtsäure in ccm n/100 NaHO insges.	3,85	3,70	3,70	0,98	2,34	1,93	1,53	2,64
Gesamtsäure in ccm n/100 NaHO L:R	1:1		3,8:1		1,2:1		0,58:1	
Gesamt-N in mg pro ccm	4,67	5,61	5,01	6,14	3,52	4,34	4,87	2,58
Gesamt-N in mg insges.	43,9	41,5	35,6	35,6	28,5	19,5	8,27	22,7
Gesamt-N in mg L:R	1,05:1		1:1		1,45:1		3,6:1	
davon % NH_3—N	1,2	1,2	1,45	0,4	1,15	1,4	2,6	1,6
Bemerkungen	$8^h 15'$ und $8^h 35'$ je 1 ccm 10% NaCl intrav. $8^h 55'$ 2 ccm 10% NaCl intrav. $9^h 00'$ 100 ccm physiol. NaCl subkutan. $9^h 10'$ 4 ccm 10% NaCl intrav.		$10^h 20'$ und $10^h 55'$ je 2 ccm 10% NaCl intravenös.		$12^h 15'$ 2 ccm 10% NaCl iv. $12^h 20'$ 100 ccm physiol. NaCl subkutan. $12^h 45'$, $1^h 00'$ und $1^h 45'$ je 2 ccm 10% NaCl intrav.		$2^h 30'$, $3^h 20'$ und $4^h 00'$ je 2 ccm 10% NaCl intrav.	

Entfernung des unteren Grenzstranges läßt Menge, Chlor und Gesamtstickstoff unverändert, erhöht p_H, Ammoniak, Gesamtsäure und Ammoniakquotienten beträchtlich.

Durchschneidung von Splanchnicus major und minor erhöht Menge und Gesamtstickstoff absolut, läßt spezifisches Gewicht und Gesamtstickstoff relativ unverändert und vermindert alle übrigen Qualitäten.

Durchtrennung des rechten Nierennerven erhöht Menge und Chlor absolut stark, Ammoniak, Gesamtsäure und Gesamtstickstoff absolut mäßig, vermindert Chlor relativ schwach, spezifisches Gewicht, p_H, Ammoniak. Gesamtsäure, Gesamtstickstoff relativ und Ammoniakquotienten.

Versuch 26 (30. VII. 1924).

Kaninchen, ♂, 4 kg Gewicht. 3 Tage Haferfütterung. 5^h 00′ a. m. 30 ccm Urethan 10% subkutan. 7^h 30′—7^h 45′ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt. 7^h 50′—8^h 25′ 6 ccm 10% NaCl intravenös.

		8h 30′—10h 05′ normal		10h 20′—12h 10′ 10h 05′—10h 20′ linker Splanchnicus major isoliert durchtrennt		12h 20′—2h 40′ 12h 10′—12h 20′ linker oberer Grenzstrang entfernt und Splanchnicus minor I durchtrennt		2h 50′—5h 05′ 2h 40—2h 50′ rechter Nierennerv durchtrennt	
		L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	6,0	5,5	5,9	7,1	8,4	0,9	2,6	1,0
	L : R	1,1 : 1		0,85 : 1		9,3 : 1		2,6 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	6,66	6,43	4,75	4,18	—	—	—	—
	insges.	40,0	35,4	28,0	29,7	—	—	—	—
	L : R	1,1 : 1		1 : 1		—		—	
Spezifisches Gewicht		1,0171	1,0153	1,0251	1,0538	—	—	—	—
p_H		8,05	8,05	7,70	7,90	7,50	7,80	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,0	0,0	0,0	0,0	—	—	—	—
	insges.	—	—	—	—	—	—	—	—
	L : R	—		—		—		—	
NH_3 in mg	pro ccm	0,0408	0,0356	0,0068	0,0187	—	—	—	—
	insges.	0,245	0,196	0,040	0,133	—	—	—	—
	L : R	1,25 : 1		0,32 : 1		—		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,24	0,21	0,04	0,11	—	—	—	—
	insges.	1,44	1,16	0,25	0,78	—	—	—	—
	L : R	1,25 : 1		0,32 : 1		—		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	3,58	3,19	2,65	1,85	—	—	—	—
	insges.	21,5	17,6	15,6	13,1	—	—	—	—
	L : R	1,2 : 1		1,15 : 1		—		—	
davon % NH_3—N		0,94	0.93	0,21	0.84	—	—	—	—
Bemerkungen				10^h 20′ und 11^h 50′ je 2 ccm 10% NaCl intrav.		12^h30′, 1^h25′ und 2^h30′ je 2 ccm 10% NaCl intrav. 2^h20′ 100 ccm phys. NaCl subkutan.		3^h 00′ 2 ccm 10% NaCl iv.	

Durchtrennung des linken Splanchnicus major läßt Menge, Chlor, spezifisches Gewicht fast unverändert, vermehrt Gesamtstickstoff relativ und absolut, vermindert alle übrigen Qualitäten.

Entfernung des oberen Grenzstranges und Durchschneidung des Splanchnicus minor I vermehrt die Menge enorm und läßt p_H unbeeinflußt.

Durchschneidung des rechten Nierennerven vermehrt die Menge stark.

Versuch 27 (18. VIII. 1924).

Hund, ♂, 12 Wochen alt, 4,9 kg Gewicht. 3^h 00′ p. m. 0,5 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. In Äthernarkose 4^h 10′—5^h 10′ steril linke untere Grenzstrang-Nierennerven durchtrennt. Vierfache Seidennaht (Haut fortlaufend). Am 28. VIII. 5,7 kg. Um 8^h 00′ a. m. 70 ccm, um 9^h 00′ 30 ccm Urethan 10% subkutan. 9^h 50′—10^h 10′ Ureterenkatheder in leichtem Ätherrausch beiderseits eingeführt.

		10^h 12′—11^h 40′	
		L	R
Menge in ccm	absolut	9,5	9,4
	L : R	1 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	6,39	6,39
	insgesamt	60,6	60,0
	L : R	1 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0622	1,0612
p_H		5,65	5,95
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	6,75	6,15
	insgesamt	64,1	57,9
	L : R	1,1 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,547	0,359
	insgesamt	5,20	3,38
	L : R	1,55 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	9,97	8,26
	insgesamt	93,0	77,8
	L : R	1,2 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	8,16	11,07
	insgesamt	77,6	104,2
	L : R	0,75 : 1	
davon % NH_3—N		5,5	2,7
Harnsäure in mg	pro ccm	0,48	0,41
	insgesamt	4,56	3,86
	L : R	1,2 : 1	
	% des Gesamt-N	1,95	1,15
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	1,98	1,41
	insgesamt	18,8	13,3
	L : R	1,4 : 1	

Untere Grenzstrang-Nierennervendurchtrennung läßt Menge, Chlor, spezifisches Gewicht unverändert, Harnsäure fast unverändert, erhöht Titrationsazidität, Ammoniak, Gesamtsäure, Ammoniakquotienten und Phosphorsäure, setzt p_H und Gesamtmenge herab.

11^h 46′—11^h 51′. 50 ccm Trypanblau 1% in physiologischer Kochsalzlösung intravenös.

11^h 58′. Urin links schwache Violettfärbung.
11^h 59′. Urin rechts desgleichen.
12^h 00′. Rechts erster gefärbter Tropfen, links etwas später.
12^h 02′. Intensive Violettfärbung rechts stärker als links.
12^h 07′. Beiderseits ungefähr gleichstarke Färbung.
3^h 06′—3^h 08′. 30 ccm Trypanblau intravenös.
3^h 15′. Getötet und Niere fixiert in 10% Formol.

Versuch 28 (18. VIII. 1924).

Hund, ♀, 12 Wochen alt, 4,7 kg Gewicht. $3^h\,00'$ p. m. 0,5 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. In Äthernarkose $3^h\,10'$—$4^h\,10'$ linker Splanchnicus major zwischen Ganglion splanchnicum und Ganglion coeliacum steril durchtrennt. Vierfache Seidenknopfnaht (Haut fortlaufend). Am 23. VIII. $4^h\,30'$ p. m. in Ätherrausch Ureterenkatheder beiderseits eingeführt. $4^h\,50'$ 50 ccm Urethan 10% subkutan.

		$5^h\,00'$—$7^h\,30'$	
		L	R
Menge in ccm	absolut	7,00	7,20
	L:R	1:1	
Chlor in mg	pro ccm	1,52	1,52
	insgesamt	10,6	11,0
	L:R	1:1	
Spezifisches Gewicht		1,0446	1,0448
p_H		6,30	6,25
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	6,75	7,85
	insgesamt	47,3	56,6
	L:R	0,85:1	
NH_3 in mg	pro ccm	1,003	1,173
	insgesamt	7,02	8,47
	L:R	0,85:1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	12,65	14,75
	insgesamt	88,6	106,4
	L:R	0,85:1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	15,96	18,48
	insgesamt	109,8	133,1
	L:R	0,8:1	
davon % NH_3—N		5,2	5,2
Harnsäure in mg	pro ccm	0,27	0,22
	insgesamt	1,89	1,59
	L:R	1,2:1	
	% des Gesamt-N	0,56	0,40
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	1,47	1,61
	insgesamt	10,3	11,6
	L:R	0,9:1	

Sehr geringe Ausschläge.

$8^h\,45'$—$8^h\,50'$. 80 ccm 1% Trypanblau in physiologischer Kochsalzlösung, warm, in Vena jugularis. Nach einigen Minuten ist der ganze Darm und Blase blau, Urin klar.

$8^h\,10'$—$8^h\,20'$. 80 ccm 1% warmes Trypanblau intravenös, Anurie bis $8^h\,40'$.

$8^h\,40'$. Auf der rechten Seite setzt Sekretion ein, der Urin ist stark gebläut.

$8^h\,50'$. Auf der linken Seite Sekretion, Urin blau.

Versuch 29 (19. VIII. 1924).

Hund, ♀ (jung), 6,2 kg Gewicht. 9h 00′ a. m. 0,6 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. In Äthernarkose steril 9h 50′—10h 30′ linker Splanchnicus minor I durchtrennt. Vierfache Seidenknopfnaht (Haut fortlaufend). Am 25. VIII. 1924 5,7 kg Gewicht. 9h 00′ a. m. 70 ccm Urethan 10% subkutan. In leichter Äthernarkose 11h 30′—11h 40′ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		11h 50′–3h 50′	
		L	R
Menge in ccm	absolut	9,5	6,3
	L : R	1,5 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	3,13	3,18
	insgesamt	29,8	20,0
	L : R	1,5 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0382	1,0473
p_H		6,30	6,30
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	9,8	12,2
	insgesamt	92,2	76,9
	L : R	1,2 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,935	1,343
	insgesamt	8,90	8,46
	L : R	1,05 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	13,3	20,1
	insgesamt	124,2	126,5
	L : R	1 : 1	
Gesamt-N im mg	pro ccm	8,06	11,59
	insgesamt	126,5	126,8
	L : R	1 : 1	
davon % NH_3—N		9,6	9,5
Harnsäure in mg	pro ccm	0,284	0,320
	insgesamt	2,70	2,02
	L : R	1,3 : 1	
	% des Gesamt-N	1,2	0,92
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	1,44	1,58
	insgesamt	13,7	9,95
	L : R	1,4 : 1	
Bemerkungen		12h 20′ 100 ccm phys. NaCl subkutan. 1h 15′ 50 ccm phys. NaCl subkutan.	

Durchtrennung des Splanchnicus minor I vermehrt Chlor, Menge absolut, läßt Chlor relativ unverändert, läßt alle übrigen Qualitäten absolut unverändert oder schwach erhöht, vermindert relativ. Einfache Verdünnung.

4^h 15′—4^h 20′. 50 ccm Trypanblau 1% in physiologische Kochsalzlösung intravenös.

4^h 20′. Links erster Tropfen gefärbt.

4^h 22′. Rechts erster Tropfen gefärbt, aber schwächer als links.

4^h 45′—4^h 50′. 50 ccm Trypanblau 1% intravenös.

4^h 55′. Urin rechts tiefer blau als links.

5^h 00′. Getötet durch Entblutung und Fixierung der Niere in 10% Formol.

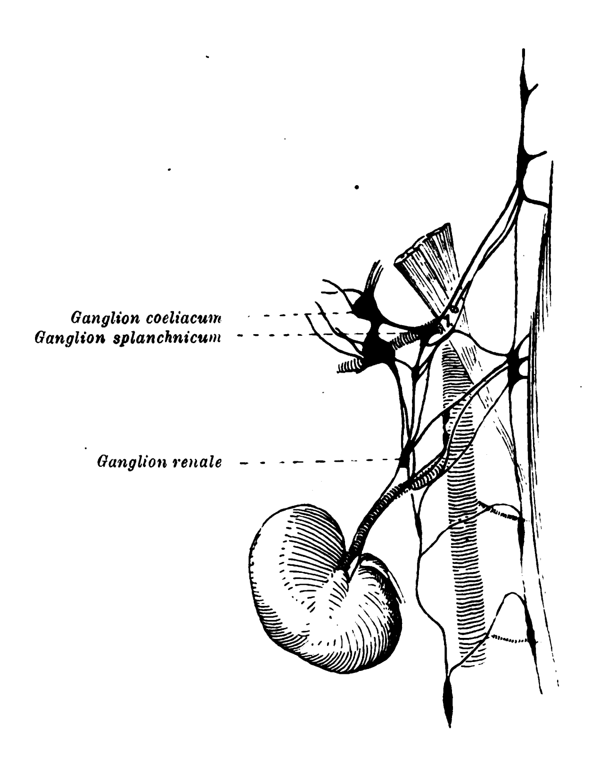


Abb. 11. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 29. *1* Splanchnicus minor I durchtrennt.

Versuch 30 (19. VIII. 1924).

Hund, ♀, 12 Wochen alt, 4 kg Gewicht. Um 9^h 00′ a. m. 0,5 ccm Morphin. hydrochlor. 4 % subkutan. In Äthernarkose 11^h 30′—12^h 20′ linke untere Splanchnici minores steril durchtrennt. Vierfache Seidenknopfnaht (Haut fortlaufend). Am 30. VIII. 1924 4,3 kg Gewicht, 6^h 00′ a. m. 45 ccm Urethan 10 % subkutan. In Ätherrausch 8^h 00′—10^h 00′ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		8^h 20′—10^h 35′	
		L	R
Menge in ccm	absolut	10,4	8,2
	L : R	1,25 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	2,34	2,48
	insgesamt	24,4	20,4
	L : R	1,2 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0196	1,0217
p_H		6,20	6,20
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	2,6	3,2
	insgesamt	27,0	26,2
	L : R	1 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,408	0,493
	insgesamt	4,24	4,05
	L : R.	1,05 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	5,0	6,1
	insgesamt	52,0	50,0
	L : R	1,05 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	7,56	9,38
	insgesamt	78,6	77,0
	L : R	1 : 1	
davon % NH_3—N		5,4	5,3
Harnsäure in mg	pro ccm	0,26	0,32
	insgesamt	2,7	2,62
	L : R	1 : 1	
	% des Gesamt-N	1,15	1,15
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	0,58	0,72
	insgesamt	6,02	5,90
	L : R	1 : 1	

Durchtrennung der unteren Splanchnici minores erhöht Menge und Chlor; alles übrige relativ vermindert, absolut gleich, spezifisches Gewicht vermindert. Einfache Verdünnung.

11^h 17′—11^h 20′. 50 ccm Trypanblau 1 % intravenös.

11^h 20′. Links schwache Violettfärbung.

11^h 20′—11^h 45′. Beiderseits Anurie.

11^h 45′. Beiderseits dunkelviolett, das bald in tiefes Blau übergeht.

3^h 05′—3^h 10′. 50 ccm Neutralrot 0,5 % in physiologische Kochsalzlösung intravenös.

3^h 20′. Nieren fixiert in 10 % Formol.

Versuch 31 (19. VIII. 1924).

Hund, ♀, 12 Wochen alt, 4,95 kg Gewicht. Um $9^h 00'$ a. m. 0,5 ccm Morphin. hydrochlor. 4% subkutan. Von $10^h 30'$—$11^h 20'$ in Äthernarkose steril linke untere Splanchnici minores durchtrennt. Vierfache Seidenknopfnaht (Haut fortlaufend). Am 26. VIII. 1924 4,85 kg Gewicht. Um $8^h 30'$ a. m. 70 ccm Urethan 10% subkutan. $10^h 00'$—$10^h 20'$ in leichtem Ätherrausch Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		$10^h 30'$—$1^h 50'$	
		L	R
Menge in ccm	absolut	15,0	10,0
	L : R	1,5 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	1,62	1,91
	insgesamt	24,3	19,1
	L : R	1,3 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0352	1,0411
p_H		6,00	6,10
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	3,15	4,10
	insgesamt	4,73	4,10
	L : R	1,15 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	1,01	0,866
	insgesamt	15,15	8,66
	L : R	1,75 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	9,10	9,20
	insgesamt	136,5	92,0
	L : R	1,5 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	8,4	13,7
	insgesamt	126,0	137,0
	L : R	0,92 : 1	
davon % NH_3—N		9,95	5,20
Harnsäure in mg	pro ccm	0,525	0,646
	insgesamt	7,87	6,46
	L : R	1,2 : 1	
	% des Gesamt-N	2,08	1,57
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	1,13	0,85
	insgesamt	17,0	8,5
	L : R	2 : 1	

Durchtrennung der unteren Splanchnici minores erhöht Menge, Ammoniak, relativ und absolut, Ammoniakquotienten, Phosphorsäure relativ und absolut, vermindert Chlor, Titrationsazidität, Harnsäure und Gesamtsäure relativ, erhöht dieselben schwach absolut; Gesamtstickstoff, spezifisches Gewicht und p_H vermindert.

$2^h 00'$—$2^h 05'$. 50 ccm warmes Trypanblau 1% in physiologische Kochsalzlösung intravenös.

$2^h 06'$. Urin links schwach violett, rechts klar.

$2^h 10'$. Links Urin dunkelviolett, rechts Sekretionsbeginn mit dunkelviolettem Urin.

$2^h 12$. Auf beiden Seiten tiefblau, rechts gleich links.

$2^h 15'$—$2^h 17'$. 50 ccm warmes Trypanblau 1% intravenös.

$2^h 20'$. Getötet durch Injektion von 10% Formol in die Halsvene. Fixierung der Nieren in Formol 10%.

Versuch 32 (20. VII. 1924).

Hund, ♀, 13 kg Gewicht. Um $5^h 30'$ a m. 140 ccm, um $8^h 00'$ 30 ccm Urethan 10% subkutan. In Ätherrausch von $8^h 40'$—$9^h 00'$ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		9 h 25′—11 h 25′		11 h 45′—12 h 35′		12 h 25′—1 h 50′		2 h 10′—3 h 10′		3 h 30′—4 h 10′	
		normal		11 h 25′—11 h 40′ linke untere Bauchsympathikusäste durchtrennt		keine neue Operation		1 h 50′—2 h 05′ die beiden untersten Splanchnici minores links durchtrennt		3 h 10′—3 h 30′ linke Niere am Hilus total entnervt	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	3,0	3,0	2,4	1,9	10,0	12,0	18,0	1,8	1,75	0,8
	L : R	1 : 1		1,25 : 1		0,83 : 1		10 : 1		2,2 : 1	
				0,9 : 1							
Chlor in mg	pro ccm	3,08	3,12	6,95	7,06	—	—	—	—	—	—
	insges.	9,24	9,36	86,0	98,4	—	—	—	—	—	—
	L : R	1 : 1		0,9 : 1		—		—		—	
Spezifisches Gewicht		1,0437	1,0434	1,0242	1,0223	—	—	1,0183	1,0238	—	—
p_H		5,70	5,70	6,95	6,70	—	—	—	—	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	9,2	9,1	1,7	1,1	—	—	—	—	—	—
	insges.	27,6	27,3	21,0	15,3	—	—	—	—	—	—
	L : R	1 : 1		1,37 : 1		—		—		—	
NH_3 in mg	pro ccm	1,38	1,39	0,688	0,229	—	—	—	—	—	—
	insges.	4,14	4,17	8,52	3,19	—	—	—	—	—	—
	L : R	1 : 1		2,7 : 1		—		—		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaHO	pro ccm	17,34	17,28	6,20	2,45	—	—	—	—	—	—
	insges.	52,0	51,9	76,7	34,1	—	—	—	—	—	—
	L : R	1 : 1		2,25 : 1		—		—		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	8,3	8,25	4,32	3,73	—	—	—	—	—	—
	insges.	24,9	24,75	53,4	51,9	—	—	—	—	—	—
	L : R	1 : 1		1 : 1		—		—		—	
davon % NH_3—N		13,7	13,9	13,2	5,1	—	—	—	—	—	—
Harnsäure in mg	pro ccm	0,63	0,61	0,61	0,56	—	—	—	—	—	—
	insges.	1,89	1,83	7,55	7,79	—	—	—	—	—	—
	L : R	1 : 1		1 : 1		—		—		—	
	% des Ges.-N.	2,5	2,5	4,7	5,0	—	—	—	—	—	—
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	0,32	0,34	0,11	0,063	—	—	—	—	—	—
	insges.	0,96	1,02	1,36	0,88	—	—	—	—	—	—
	L : R	0,91 : 1		1,55 : 1		—		—		—	
Bemerkungen		$9^h 40'$ und $10^h 40'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös. $10^h 16'$ 100 ccm phys. NaCl subkutan.		$11^h 50'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös. $12^h 10'$ 20 ccm 10% NaCl intravenös.		$12^h 50'$ 20 ccm 10% NaCl intravenös.		$2^h 20'$ 20 ccm 10% NaCl intravenös.		$3^h 35'$ 20 ccm 10% NaCl intravenös. $3^h 45'$ 100 ccm phys. NaCl subkutan.	

Durchtrennung der unteren Grenzstrangfasern läßt Menge, Chlor, spezifisches Gewicht, Gesamtstickstoff und Harnsäure unverändert, erhöht p_H, Titrationsazidität, Ammoniak und Gesamtsäure stark, Ammoniakquotienten und Phosphorsäure.

Durchtrennung der Splanchnici minores erhöht Menge stark.

Versuch 34 (27. VIII. 1924).

Hund, ♂, 10 kg Gewicht. 5^h 30′ a. m. 140 ccm Urethan 10% subkutan. 7^h 30′ bis 8^h 00′ Ureterenkatheder beiderseits in leichtem Ätherrausch eingeführt. 8^h 30′ 200 ccm physiologisches NaCl und 60 ccm 10% Urethan subkutan. 9^h 00′ und 9^h 15′ je 10 ccm 10% NaCl in Halsvene. 9^h 20′ 200 ccm physiologisches NaCl subkutan. 9^h 30′ 20 ccm 10% NaCl in Halsvene. 9^h 40′ 200 ccm physiologisches NaCl subkutan.

		9^h 50′—11^h 00′		11^h 00′—2^h 10′ keine Operation	
		L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	1,2	4,8	6,2	17,9
	L:R	0,25:1		0,35:1	
		0,32:1			
Chlor in mg	pro ccm	8,66	6,39	—	—
	insgesamt	63,5	144,0	—	—
	L:R	0,44:1		—	
Spezifisches Gewicht		1,0150	1,0125	—	—
p_H		7,00	7,00	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,4	0,1	—	—
	insgesamt	2,96	2,27	—	—
	L:R	1,3:1		—	
NH_3 in mg	pro ccm	0,131	0,037	—	—
	insgesamt	0,97	0,84	—	—
	L:R	1,15:1		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	1,23	0,32	—	—
	insgesamt	9,10	7,26	—	—
	L:R	1,25:1		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	2,296	0,644	—	—
	insgesamt	16,99	14,64	—	—
	L:R	1:15,1		—	
davon % NH_3-N		5,05	4,8	—	—
Harnsäure in mg	pro ccm	0,125	0,125	—	—
	insgesamt	0,925	2,84	—	—
	L:R	0,32:1		—	
	% des Gesamt-N	1,8	6,5	—	—
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	0,048	0,036	—	—
	insgesamt	0,355	0,817	—	—
	L:R	0,43:1		—	
Bemerkungen		10^h 00′ und 10^h 20′ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		1^h 05′ 20 ccm 10% NaCl intravenös.	

Die linke Niere hat reichliche Abszeßbildung, ausgehend voraussichtlich von einer Pyelitis. Die Menge ist links beträchtlich vermindert, Chlor und Phosphorsäure sind relativ gering vermehrt, absolut stark vermindert, Harnsäure auf beiden Seiten relativ gleich, links absolut stark vermindert. Spezifisches Gewicht gering erhöht, die Wasserstoffionenkonzentration beiderseits gleich. Titrationsazidität, Ammoniak, Gesamtsäure und Gesamtstickstoff sind relativ und absolut links erhöht.

Versuch 36 (29. VIII. 1924).

Hund, ♀, 12 Wochen alt, 3,8 kg Gewicht. Um $2^h 00'$ p. m. 45 ccm Urethan 10% subkutan. In Äthernarkose von $4^h 50'$—$5^h 30'$ steril linker Splanchnicus major vor dem Ganglion splanchnicum durchtrennt. Vierfache Seidenknopfnaht. Am 6. VI. 1924 3,5 kg Gewicht. $5^h 30'$ a. m. 30 ccm Urethan 10% subkutan. $7^h 30'$—$7^h 45'$ in Ätherrausch Ureterenkatheder beiderseits eingeführt. $7^h 45'$—$8^h 00'$ beiderseits totale Anurie.

		$8^h 00'$–$11^h 20'$	
		L	R
Menge in ccm	absolut	7,4	6,5
	L:R	1,15:1	
Chlor in mg	pro ccm	7,25	6,67
	insgesamt	53,5	43,4
	L:R	1,25:1	
Spezifisches Gewicht		1,0381	1,0405
p_H		6,00	6,30
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	5,4	4,5
	insgesamt	40,0	29,2
	L:R	1,35:1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,78	1,28
	insgesamt	5,76	8,32
	L:R	0,69:1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	10,0	12,0
	insgesamt	74,0	78,0
	L:R	0,95:1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	13,3	14,0
	insgesamt	98,5	91,0
	L:R	1,1:1	
davon % NH_3—N		4,8	7,5
Harnsäure in mg	pro ccm	0,235	0,211
	insgesamt	1,74	1,37
	L:R	1,27:1	
	% des Gesamt-N	0,6	0,5
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	1,12	0,95
	insgesamt	8,30	6,16
	L:R	1,35:1	
Bemerkungen		$8^h 30'$ 100 ccm phys. NaCl subkutan. $10^h 50'$ 5 ccm 10% NaCl intravenös. $11^h 00'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.	

Durchtrennung des Splanchnicus major vor dem Ganglion splanchnicum läßt Menge Chlor, spezifisches Gewicht, Gesamtstickstoff und Harnsäure unverändert, vermindert p_H, Ammoniak, Gesamtsäure, Ammoniakquotienten, erhöht schwach Phosphorsäure und Titrationsazidität.

Versuch 37 (2. IX. 1924).

Hund, ♂, 6,5 kg Gewicht. Um 5h 30′ a. m. 65 ccm Urethan 10% subkutan. 7h 30′—7h 50′ in Äthernarkose Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

	8h 13′—10h 05′		10h 20′—12h 20′		1h 00′—2h 50′		3h 05′—6h 30′	
	normal		10h 05′—10h 18′ ein Teil des linken Splanchnicus major und minor I unmittelbar vor Ganglion splanchnicum durchtrennt		12h 45′—12h 55′ linker Splanchnicus major vor dem Ganglion splanchnicum völlig durchtrennt. Ein direkter Nierenast erhalten		2h 50′—3h 00′ linker unterer Grenzstrang L. 1—4 entfernt	
	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm — absolut	9,3	8,7	18,0	8,0	13,5	10,0	0,5	0,4
Menge in ccm — L:R	1,05:1		2,25:1		1,35:1		1,25:1	
Chlor in mg — pro ccm	7,24	7,00	7,27	9,75	9,23	7,45	—	—
Chlor in mg — insgesamt	67,4	61,8	131,0	78,0	124,6	74,5	—	—
Chlor in mg — L:R	1,1:1		1,7:1		1,67:1		—	
Spezifisches Gewicht	1,0301	1,0302	1,0169	1,0275	1,0175	1,0223	—	—
p_H	6,30	6,30	7,20	6,70	7,20	6,90	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH — pro ccm	8,62	8,70	0,60	3,80	0,25	0,65	—	—
Titrationsazidität — insgesamt	80,1	75,7	10,8	30,4	3,38	6,5	—	—
Titrationsazidität — L:R	1,05:1		0,35:1		0,5:1		—	
NH_3 in mg — pro ccm	0,829	0,829	0,136	0,408	0,170	0,306	—	—
NH_3 — insgesamt	7,71	7,20	2,44	3,26	2,30	3,06	—	—
NH_3 — L:R	1,05:1		0,75:1		0,75:1		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH — pro ccm	12,32	12,40	1,40	6,20	1,25	2,45	—	—
Gesamtsäure — insgesamt	114,8	108,0	25,2	49,6	16,9	24,5	—	—
Gesamtsäure — L:R	1,05:1		0,5:1		0,7:1		—	
Gesamt-N in mg — pro ccm	8,12	8,12	1,12	1,96	1,82	3,50	—	—
Gesamt-N — insgesamt	75,6	70,6	20,2	15,7	24,6	35,0	—	—
Gesamt-N — L:R	1,05:1		1,3:1		0,7:1		—	
davon % NH_3—N	6,5	6,5	10,0	17,0	7,7	7,2	—	—
Harnsäure in mg — pro ccm	0,173	0,174	0,110	0,250	0,121	0,156	—	—
Harnsäure — insgesamt	1,61	1,51	1,98	2,00	1,63	1,56	—	—
Harnsäure — L:R	1,05:1		1:1		1,05:1		—	
Harnsäure — % d. Ges.-N	0,79	0,79	3,3	4,25	2,2	1,5	—	—
H_3PO_4 in mg P — pro ccm	1,66	1,66	0,52	1,51	0,14	0,22	—	—
H_3PO_4 — insgesamt	15,5	14,4	9,35	12,08	1,89	2,20	—	—
H_3PO_4 — L:R	1,05:1		0,78:1		0,85:1		—	
Bemerkungen	8h 20′ 30 ccm Urethan 10% subkutan. 8h 50′ 200 ccm phys. NaCl subkutan. 9h 15′ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		11h 35′ 5 ccm 10% NaCl intravenös.		2h 00′ 5 ccm 10% NaCl intravenös.		Doppelseitige Anurie bis 4h 10′. 3h 40′ 5 ccm NaCl 10% intravenös. 4h 40′ 10 ccm NaCl 10% intravenös. 5h 00′ und 5h 50′ je 10 ccm Oleum camphor. forte subkutan. 5h 55′ 100 ccm phys. NaCl subk.	

Teilweise Durchtrennung des Splanchnicus major und minor unterhalb des Ganglion splanchnicum erhöht Menge, Chlor absolut, p_H stark, Gesamtstickstoff, vermindert alle übrigen Qualitäten.

Vollständige Durchschneidung des Splanchnicus major zwischen Ganglion splanchnicum und Ganglion coeliacum erhöht Chlor, spezifisches Gewicht,

Titrationsazidität, Ammoniak relativ, Ammoniakquotienten, Harnsäure, Phosphorsäure und Gesamtsäure, vermindert Menge, p_H und Gesamtstickstoff.

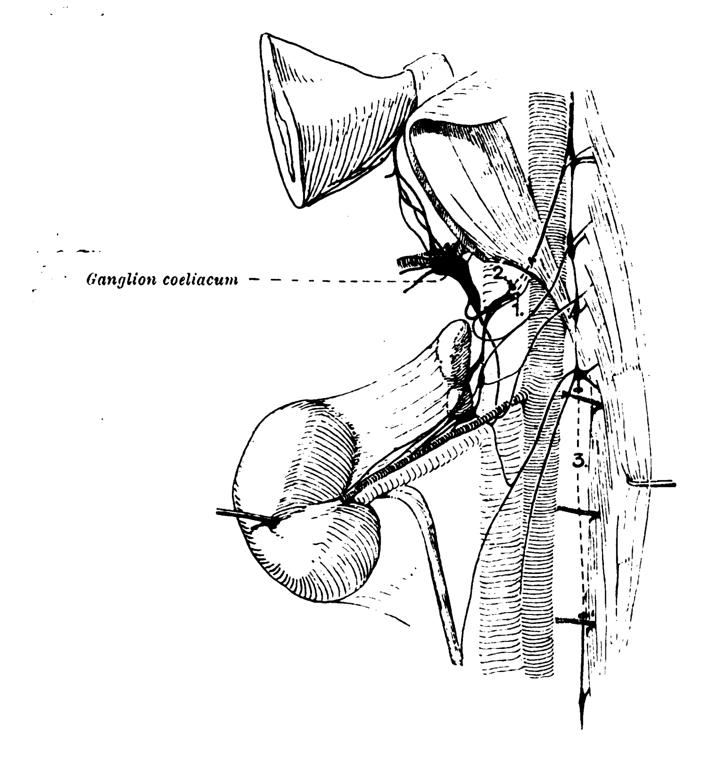


Abb. 12. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 37. *1* Unterer Teil, *2* oberer Teil des Splanchnicus major durchtrennt. *3* Grenzstrang entfernt.

Versuch 38 (4. IX. 1924).

Hund, ♀, 5,5 kg Gewicht. Um $5^h\ 30'$ a. m. 60 ccm Urethan 10% subkutan. In Äthernarkose $7^h\ 30'$—$7^h\ 45'$ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		$7^h\ 50'$—$10^h\ 00'$ normal		$11^h\ 30'$—$12^h\ 50'$ $10^h\ 00'$—$10^h\ 10'$ Entfernung des unteren Grenzstranges links		$1^h\ 30'$—$3^h\ 00'$ $12^h\ 50'$—$1^h\ 00'$ Durchtrennung des Splanchnicus major und minor I unterhalb des Ganglion splanchnicum	
		L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	6,4	6,6	7,9	23,0	22,6	6,6
	L : R	1 : 1		0,35 : 1		3,4 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	2,27	2,27	5,75	5,85	7,85	7,4
	insgesamt	14,5	14,9	45,4	134,3	177,5	48,8
	L : R	1 : 1		0,35 : 1		3,6 : 1	

		7h 50′—10h 00′		11h 30′—12h 50′		1h 30′—3h 00′	
		normal		10h 00′—10h 10′ Entfernung des unteren Grenzstranges links		12h 50′—1h 00′ Durchtrennung des Splanchnicus major und minor I unterhalb des Ganglion splanchnicum links	
		L	R	L	R	L	R
Spezifisches Gewicht		1,0280	1,0280	1,0177	1,0138	1,0134	1,0138
p_H		6,80	6,80	7,20	7,50	7,40	7,20
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	3,1	3,0	0,8	0,45	0,30	0,35
	insgesamt	19,8	19,8	6,3	10,3	6,80	2,31
	L : R	1 : 1		0,6 : 1		3 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,375	0,375	0,170	0,034	0,017	0,110
	insgesamt	2,40	2,47	1,34	0,78	0,384	0,72
	L : R	1 : 1		1,7 : 1		0,53 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	5,2	5,1	1,8	0,65	0,40	1,00
	insgesamt	33,2	33,6	14,3	14,9	9,05	6,6
	L : R	1 : 1		1 : 1		1,37 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	4,62	4,62	2,24	0,84	0,56	0,28
	insgesamt	29,6	30,5	17,7	19,3	12,65	1,84
	L : R	1 : 1		0,9 : 1		6,8 : 1	
davon % NH_3—N		6,35	6,35	6,25	3,3	2,5	32,5
Harnsäure in mg	pro ccm	0,21	0,21	0,150	0,062	0,050	0,047
	insgesamt	1,34	1,38	1,19	1,43	1,13	0,31
	L : R	1 : 1		0,85 : 1		3,6 : 1	
	% d. Ges.-N	1,5	1,5	2,22	2,45	3,0	5,6
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	1,52	1,52	0,79	0,30	0,22	0,33
	insgesamt	9,72	10,0	6,25	6,90	4,96	2,18
	L : R	1 : 1		0,90 : 1		2,3 : 1	
Bemerkungen		8h 05′ 30 ccm Urethan subkutan. 9h 30′ 100 ccm phys. NaCl subkutan. Doppelseitige totale Anurie 10h 10′—11h 30′.		11h 05′, 11h 40′, 12h 15′ u. 12h 40′ je 10 ccm 10% NaCl intravenös. Doppelseitige totale Anurie 1h 05′—1h 30′.		1h 25′ 10 ccm 10% NaCl intravenös.	

Entfernung des unteren Grenzstranges vermindert Menge, Chlor absolut, p_H, Titrationsazidität absolut, erhöht spezifisches Gewicht, Titrationsazidität relativ, Ammoniak relativ und absolut, Gesamtsäure relativ, Gesamtstickstoff relativ, Ammoniakquotienten, Harnsäure relativ und Phosphorsäure relativ, läßt unverändert Chlor relativ, Gesamtsäure absolut, Gesamtstickstoff absolut Harnsäure und Phosphorsäure absolut.

Durchtrennung des Splanchnicus major und minor I unterhalb des Ganglion splanchnicum vermehrt Menge, Chlor absolut, p_H, Gesamtstickstoff relativ und absolut, vermindert spezifisches Gewicht, Ammoniak relativ und absolut, Ammoniakquotienten, Chlor bleibt relativ unverändert. Titrationsazidität, Gesamtsäure, Harnsäure und Phosphorsäure werden relativ vermindert, absolut erhöht.

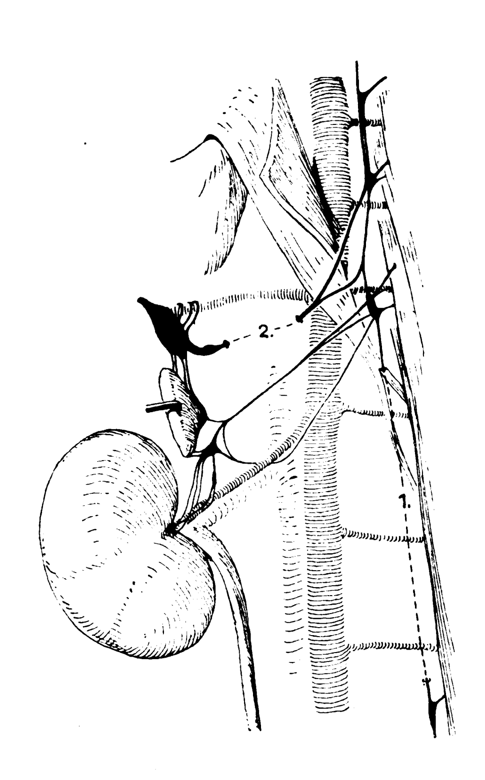


Abb. 13. Linke Nierennerven, Hund, Versuch 38. *1* Grenzstrang entfernt. *2* Splanchnicus major und minor I entfernt.

Versuch 39 (15. X. 1924).

Hund, jung, ♂, 5,4 kg Gewicht. Um $4^{h}\,50'$ a. m. 55 ccm Urethan 10% subkutan. Um $8^{h}\,00'$ 20 ccm Urethan 10% subkutan. $8^{h}\,10'$—$8^{h}\,25'$ in leichtem Ätherrausch Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		$8^{h}\,30'$—$9^{h}\,20'$		$10^{h}\,10'$—$12^{h}\,00'$		$12^{h}\,30$—$4^{h}\,20'$		$4^{h}\,20'$—$6^{h}\,00'$		$6^{h}\,20'$—$7^{h}\,05'$	
		normal		$9^{h}\,20'$—$10^{h}\,00'$ in Ätherrausch hintere Wurzeln L. 1 bis 3 extradural links durchtrennt		$12^{h}\,00'$ - $12^{h}\,20'$ hintere Wurzeln D 12 und 13 links extradural durchtrennt		kein neuer Eingriff		$6^{h}\,00'$—$6^{h}\,15'$ linke Splanchnici minores I—III durchtrennt	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	9,0	9,4	5,2	5,9	18,5	8,6	18,0	9,5	14,0	0,3
	L : R	0,95 : 1		0,9 : 1		2,2 : 1		1,9 : 1		47 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	0,36	0,36	0,82	0,82	7,55	5,76	—	—	—	—
	insges.	3,24	3,38	4,25	4,83	139,5	49,4	—	—	—	—
	L : R	0,95 : 1		0,9 : 1		2,8 : 1		—		—	
Spezifisches Gewicht		1,0430	1,0427	1,0615	1,0610	1,0249	1,0341	—	—	—	—
p_H		7,15	7,15	5,90	5,90	6,40	6,40	—	—	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	0,40	0,40	6,30	6,20	1,70	3,55	—	—	—	—
	insges.	3,60	3,76	32,7	36,6	31,4	30,4	—	—	—	—
	L : R	0,95 : 1		0,9 : 1		1 : 1		—		—	
NH_3 in mg	pro ccm	0,21	0,21	0,95	0,97	0,102	0,238	—	—	—	—
	insges.	1,89	1,97	4,94	5,72	1,89	2,04	—	—	—	—
	L : R	0,95 : 1		0,85 : 1		0,95 : 1		—		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	1,65	1.65	11,9	11,9	2,30	4,95	—	—	—	—
	insges.	14,9	15,5	61,9	70,1	42,5	43,4	—	—	—	—
	L : R	0,95 : 1		0,9 : 1		1 : 1		—		—	
Gesamt-N in mg	pro ccm	7,30	7,38	10,46	10,50	1,79	3,90	—	—	—	—
	insges.	65,8	69,3	54,4	62,0	33,1	33,4	—	—	—	—
	L : R	0,95 : 1		0,9 : 1		1 : 1		—		—	
davon % NH_3—N		2,90	2,85	9,1	9,2	5,6	6,1	—	—	—	—
Bemerkungen				$10^{h}\,25'$ 80 ccm physiol. NaCl-Lösung subkutan.		$12^{h}\,20'$ 50 ccm physiol. NaCl subkutan. $2^{h}\,00'$, $3^{h}\,05'$, $3^{h}\,15'$ und $3^{h}\,25'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$4^{h}\,25'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.			

Nach Durchschneidung der hinteren Lumbalwurzeln 1—3 keine nennenswerte Veränderung.

Durchtrennung der hinteren Dorsalwurzeln 12 und 13 vermehrt Menge, Chlor absolut und relativ, vermindert spezifisches Gewicht, läßt alle übrigen Qualitäten absolut unverändert bei relativer Verminderung von Titrationsazidität, Ammoniak, Gesamtsäure und Gesamtstickstoff (einfache Verdünnung).

Durchtrennung der Splanchnici minores erhöht die Menge, Qualitäten nicht untersuchbar.

Versuch 40 (17. X. 1924).

Hund, jung, ♂, 5 kg Gewicht. Um $5^h 00'$ a. m. 50 ccm, um $7^h 30'$ 25 ccm Urethan 10% subkutan. Von $8^h 00'$ ab reichliche Äthernarkose. $8^h 20'$—$8^h 35'$ Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

	$8^h 45'$—$10^h 45'$		$11^h 38'$—$12^h 38'$		$12^h 40'$—$2^h 50'$		$3^h 10'$—$4^h 25'$		$4^h 45'$—$6^h 15'$	
	normal		$10^h 45'$—$11^h 15'$ hintere Wurzeln D. 12 und 13, L. 1 bis 3 und vordere Wurzel D 13 links extradural durchtrennt		kein neuer Eingriff		$2^h 50'$—$3^h 00'$ vordere Wurzel D. 12 und L. 1—3 links extradural durchtrennt		$4^h 25'$—$4^h 40'$ Splanchnici minores I—III links durchtrennt	
	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm — absolut	7,7	7,7	9,6	6,2	23,3	13,0	27,0	9,5	25,0	6,2
Menge in ccm — L : R	1 : 1		1,55 : 1		1,8 : 1		2,9 : 1		4,0 : 1	
Chlor in mg — pro ccm	2,77	2,77	4,58	3,76	6,19	4,90	7,16	6,36	7,99	6,76
Chlor in mg — insges.	21,3	21,3	44,0	23,3	144,1	63,5	193,5	60,4	99,8	41,3
Chlor in mg — L : R	1 : 1		1,9 : 1		2,3 : 1		3,2 : 1		4,8 : 1	
Spezifisches Gewicht	1,0394	1,0397	1,0287	1,0328	1,0225	1,0313	1,0202	1,0315	1,0167	1,0303
p_H	7,15	7,15	7,40	7,40	7,20	7,20	7,20	7,00	7,20	7,00
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH — pro ccm	0,75	0,75	0,55	0,75	0,75	1,25	0,45	1,35	0,40	1,40
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH — insges.	5,76	5,76	5,27	4,65	17,5	16,3	12,15	12,8	10,0	8,67
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH — L : R	1 : 1		1,1 : 1		1,05 : 1		0,95 : 1		1,15 : 1	
NH_3 in mg — pro ccm	0,306	0,306	0,102	0,170	0,102	0,195	0,077	0,119	0,085	0,136
NH_3 in mg — insges.	2,36	2,36	0,98	1,05	2,38	2,53	2,08	1,13	2,12	0,842
NH_3 in mg — L : R	1 : 1		0,95 : 1		0,95 : 1		1,85 : 1		2,5 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH — pro ccm	2,55	2,55	1,15	1,75	1,35	2,40	0,90	2,05	0,90	2,20
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH — insges.	29,6	29,6	11,02	10,85	31,5	31,2	24,3	19,5	22,5	13,62
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH — L : R	1 : 1		1 : 1		1 : 1		1,25 : 1		1,65 : 1	
Gesamt-N in mg — pro ccm	10,00	10,08	5,02	7,69	4,33	8,29	2,88	8,60	2,43	9,13
Gesamt-N in mg — insges.	77,0	77,6	48,2	47,7	101,0	107,5	77,8	81,6	61,3	56,6
Gesamt-N in mg — L : R	1 : 1		1 : 1		0,95 : 1		0,95 : 1		1,1 : 1	
davon % NH_3—N	3,0	3,0	2,0	2,2	2,3	2,3	2,7	1,4	3,5	1,5
Bemerkungen	$10^h 15'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$11^h 35'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$1^h 50'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$3^h 25'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$5^h 00'$ und $6^h 00'$ je 10 ccm 10% NaCl intrav.	

Durchschneidung der hinteren Dorsalwurzel 12 bis Lumbalwurzel 3 und der vorderen Dorsalwurzel 13 erhöht Menge, Chlor relativ und absolut, vermindert spezifisches Gewicht, läßt die übrigen Qualitäten absolut unverändert, bei relativer Verminderung von Titrationsazidität, Ammoniak, Gesamtsäure, Gesamtstickstoff (einfache Verdünnung).

Durchschneidung der vorderen Dorsalwurzel 12 bis Lumbalwurzel 3 erhöht Menge und Chlor absolut und relativ bei schon vorher steigender Tendenz, läßt spezifisches Gewicht unbeeinflußt, erhöht p_H, erhöht Ammoniak, Ammoniakquotient, Gesamtsäure, läßt Titrationsazidität und Gesamtstickstoff unverändert.

Durchschneidung der Splanchnici minores I—III erhöht Menge unwesentlich, Chlor relativ und absolut, vermindert spezifisches Gewicht, läßt p_H unbeeinflußt. Die durch den vorhergehenden Eingriff bedingten übrigen Veränderungen verstärken sich.

Versuch 41 (20. X. 1924).

Hund, jung, ♀, 3,4 kg Gewicht. Um $5^h\ 00'$ a. m. 35 ccm 10% Urethan subkutan. $8^h\ 05'$—$8^h\ 25'$ in leichtem Ätherrausch Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

	$8^h\ 30'$—$10^h\ 35'$		$11^h\ 20'$—$1^h\ 40'$		$1^h\ 45'$—$2^h\ 20'$		$2^h\ 40'$—$3^h\ 30'$		$3^h\ 30'$—$5^h\ 00'$		$5^h\ 05'$—$5^h\ 45'$	
	normal		$10^h\ 35'$—$11^h\ 10'$ vordere Wurzeln D. 12, 13, L. 1 bis 3 links extradural durchtrennt. Stauung links!		$1^h\ 40'$—$1^h\ 45'$ Stauung beseitigt!		$2^h\ 20'$—$2^h\ 40'$ hintere Wurzeln D. 12, 13, L. 1 bis 3 links extradural durchtrennt		kein neuer Eingriff		kein neuer Eingriff	
	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm absolut	6,9	6,2	12,7	22,7	7,1	8,0	7,3	7,5	9,7	6,0	8,5	6,2
									18,2	12,2	—	—
Menge in ccm L:R	1,1 : 1		0,6 : 1		0,9 : 1		1 : 1		1,5 : 1		—	
Chlor in mg pro ccm	4,72	4,55	8,40	8,56	9,26	9,80	9,98	11,00	13,61	13,61	—	—
Chlor in mg insges.	32,6	28,2	106,5	194,6	65,7	78,4	72,9	82,5	247,9	166,1	—	—
Chlor in mg L:R	1,15 : 1		0,55 : 1		0,85 : 1		0,9 : 1		1,5 : 1		—	
Spezifisch. Gewicht	1,0566	1,0581	1,0245	1,0201	1,0180	1,0180	1,0205	1,0207	1,0205	1,0217	—	—
p_H	6,40	6,40	7,00	7,30	7,10	7,30	7,10	7,30	7,15	7,00	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH pro ccm	4,60	4,90	1,25	0,75	0,45	0,55	0,45	0,80	0,70	1,10	—	—
Titrationsazidität insges.	31,7	30,4	15,9	17,0	3,20	4,40	3,29	6,00	12,75	13,42	—	—
Titrationsazidität L:R	1,05 : 1		0,95 : 1		0,75 : 1		0,55 : 1		0,95 : 1		—	
NH_3 in mg pro ccm	0,611	0,664	0,416	0,119	0,119	0,034	0,085	0,034	0,187	0,068	—	—
NH_3 insges.	4,22	4,12	5,30	2,70	0,844	0,272	0,620	0,255	3,40	0,83	—	—
NH_3 L:R	1 : 1		1,95 : 1		3,1 : 1		2,4 : 1		4,1 : 1		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH pro ccm	8,20	8,80	3,70	1,45	1,15	0,75	0,95	1,00	1,80	1,50	—	—
Gesamtsäure insges.	56,5	54,5	47,0	32,9	8,15	6,00	6,94	7,50	32,7	18,3	—	—
Gesamtsäure L:R	1 : 1		1,45 : 1		1,35 : 1		0,95 : 1		1,8 : 1		—	
Gesamt-N in mg pro ccm	15,70	16,80	4,48	3,37	1,68	1,96	3,08	3,36	2,24	4,48	—	—
Gesamt-N insges.	108,3	104,2	56,9	76,4	11,9	15,7	22,5	25,2	40,7	54,6	—	—
Gesamt-N L:R	1 : 1		0,75 : 1		0,75 : 1		0,9 : 1		0,75 : 1		—	
davon % NH_3—N	3,9	3,9	9,3	3,5	7,1	1,75	3,1	0,95	8,3	1,5	—	—
Phosphorsäure in mg P pro ccm	0,47	0,47	0,34	0,216	0,215	0,161	0,241	0,128	0,174	0,151	—	—
Phosphorsäure insges.	3,24	2,92	4,32	4,90	1,52	1,29	1,64	0,96	3,17	1,84	—	—
Phosphorsäure L:R	1,1 : 1		0,9 : 1		1,2 : 1		1,7 : 1		1,75 : 1		—	
Bemerkungen	$10^h\ 00'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$11^h\ 35'$ und $12^h\ 30'$ je 10 ccm 10% NaCl intravenös.		—		$2^h\ 55'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.		$3^h\ 40'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös. $3^h\ 43'$ 3 ccm Oleum camphor. forte subkutan. $4^h\ 00'$ 50 ccm phys. NaCl subkutan.		$5^h\ 30'$ 10 ccm 10% NaCl intravenös.	

Veränderung nach Durchschneidung der vorderen Dorsalwurzel 12 bis Lumbalwurzel 3 zunächst wegen Stauung nicht zu beurteilen. Nach Entfernung der Stauung sind Menge, Chlor, spezifisches Gewicht unverändert, p_H, Titrationsazidität, Gesamtstickstoff relativ und absolut vermindert. Ammoniak, Ammoniakquotient, Gesamtsäure und Phosphorsäure relativ und absolut erhöht. Durchschneidung der hinteren Dorsalwurzel 12 bis Lumbalwurzel 3 vermehrt Menge und Chlor absolut mäßig, ebenso Phosphorsäure. Übrige Qualitäten unverändert.

Versuch 44 (27. X. 1924).

Kaninchen, ♀, 2,5 kg Gewicht. Um $5^h 10'$ a. m. 25 ccm Urethan 10% subkutan. Um $8^h 15'$—$8^h 30'$ ohne Äthernarkose Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

		$8^h 30'$—$10^h 35'$ normal		$11^h 08'$—$12^h 30'$ $10^h 35'$—$10^h 50'$ linke untere Grenzstrangganglien mit 0,5% Nikotin bepinselt		$1^h 00'$—$2^h 08'$ $12^h 30'$—$1^h 00'$ linkes Ganglion coeliacum mit 0,5% Nikotin bepinselt. Urin links blutig und Katheder verstopft		$2^h 08'$—$4^h 35'$ Urin klar	
		L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm	absolut	8,3	8,5	7,8	9,2	1,4	5,8	6,0	20,5
	L : R	1 : 1		0,85 : 1		0,25 : 1		0,3 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	6,58	6,58	8,70	9,05	—	—	11,70	12,60
	insges.	54,6	55,8	67,8	83,4	—	—	70,2	258,0
	L : R	1 : 1		0,8 : 1		—		0,25 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0199	1,0202	1,0177	1,0211	—	—	1,0209	1,0199
p_H		5,70	5,70	7,10	6,60	—	—	6,90	6,90
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	3,4	3,4	1,3	2,0	—	—	0,9	0,6
	insges.	28,3	28,8	10,1	18,4	—	—	5,4	12,3
	L : R	1 : 1		0,55 : 1		—		0,45 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,017	0,017	0,051	0,017	—	—	0,034	0,017
	insges.	0,141	0,144	0,397	0,156	—	—	0,204	0,348
	L : R	1 : 1		2,5 : 1		—		0,6 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	3,5	3,5	1,6	2,1	—	—	1,1	0,7
	insges.	29,03	29,7	12,5	19,3	—	—	6,6	14,3
	L : R	1 : 1		0,65 : 1		—		0,45 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	5,04	4,76	1,96	3,36	—	—	1,12	1,12
	insges.	41,8	40,5	15,25	30,9	—	—	6,72	23,0
	L : R	1 : 1		0,5 : 1		—		0,3 : 1	
davon % NH_3—N		0,34	0,35	2,6	0,51	—	—	3,04	1,52
Harnsäure in mg	pro ccm	0,091	0,091	0,044	0,054	—	—	0,026	0,011
	insges.	0,76	0,76	0,34	0,496	—	—	0,156	0,225
	L : R	1 : 1		0,7 : 1		—		0,7 : 1	
	% des Ges.-N	1,8	1,95	2,2	1,6	—	—	2,3	1,0
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	0,736	0,725	0,464	0,630	—	—	0,482	0,261
	insges.	6,11	6,15	3,61	5,80	—	—	2,89	5,35
	L : R	1 : 1		0,6 : 1		—		0,55 : 1	
Bemerkungen		$8^h 45'$, $9^h 20'$ und $10^h 10'$ je 2 ccm 10% NaCl intravenös.		$10^h 50'$, $11^h 05'$, $11^h 30'$ und $12^h 10'$ je 2 ccm 10% NaCl intravenös.		$1^h 05'$ und $1^h 10'$ je 2 ccm 10% NaCl intraven. $1^h 35'$ und $2^h 07'$ je 5 ccm 10% NaCl intraven.		$3^h 00'$ und $3^h 45'$ je 5 ccm 10% NaCl intravenös.	

Bepinselung der unteren Grenzstrangganglien mit Nikotin setzt Menge, Chlor, spezifisches Gewicht ganz gering herab, Titrationsazidität und Gesamtsäure und Gesamtstickstoff, Harnsäure und Phosphorsäure beträchtlich, erhöht p_H. Ammoniak, relativ und absolut und Ammoniakquotienten.

Nikotinbepinselung des Ganglion coeliacum setzt Menge und Chlor absolut stark herab, ebenso p_H, Ammoniak und Ammoniakquotienten, läßt Chlor relativ unverändert, erhöht spezifisches Gewicht, Titrationsazidität relativ, Gesamtsäure relativ, Gesamtstickstoff relativ, Harnsäure relativ, Phosphorsäure relativ.

Versuch 45 (30. X. 1924).

Hund, jung, ♀, 3,6 kg Gewicht. 5^h 10′ a. m. 40 ccm Urethan 10%, 7^h 00′ 5 ccm Urethan 10% subkutan. 8^h 00′—8^h 15′ in Ätherrausch Ureterenkatheder beiderseits eingeführt.

	8^h 20′—12^h 15′ normal		12^h 25′—2^h 05′ 12^h 15′—12^h 22′ linkes Ganglion coeliacum mit 0,5% Nikotin bepinselt		2^h 10′—2^h 35′ kein neuer Eingriff		2^h 50′—5^h 40′ links Verbindung zwischen Ganglion coeliacum und Niere durchtrennt	
	L	R	L	R	L	R	L	R
Menge in ccm, absolut	6,1	6,2	11,0	17,0	5,5	8,0	3,5	2,3
			16,5	25,0				
			0,65:1		0,7:1			
Menge in ccm, L:R	1:1		0.65:1				1,5:1	
Chlor in mg, pro ccm	5,08	5,10	5,96	7,42	—	—	—	—
Chlor in mg, insges.	30,9	31,6	98,4	185,5	—	—	—	—
Chlor in mg, L:R	1:1		0,55:1		—		—	
Spezifisches Gewicht	1,0235	1,0233	1,0251	1,0185	—	—	—	—
p_H	6,05	6,05	6,90	6,80	—	—	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH, pro ccm	3,1	3,1	0,8	1,1	—	—	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH, insges.	18,9	19,2	13,2	27,5	—	—	—	—
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH, L:R	1:1		0,5:1		—		—	
NH_3 in mg, pro ccm	0,899	0,915	0,238	0,322	—	—	—	—
NH_3 in mg, insges.	5,42	5,67	3,93	8,05	—	—	—	—
NH_3 in mg, L:R	1:1		0,5:1		—		—	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH, pro ccm	8,4	8,5	2,2	3,0	—	—	—	—
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH, insges.	51,2	52,7	36,3	75,0	—	—	—	—
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH, L:R	1:1		0,5:1		—		—	
Gesamt-N in mg, pro ccm	12,32	12,49	8,14	4,49	—	—	—	—
Gesamt-N in mg, insges.	75,1	77,4	134,0	112,2	—	—	—	—
Gesamt-N in mg, L:R	1:1		1,2:1		—		—	
davon % NH_3—N	7,3	7,3	2,9	7,2	—	—	—	—
Bemerkungen	9^h 10′ 20 ccm Urethan 10% subkut. 11^h 25′ 3 ccm 10% NaCl intravenös. 11^h 45′ 5 ccm 10% NaCl intravenös.		12^h 25′ und 1^h 15′ je 10 ccm NaCl 10% intravenös.				3^h 15′, 4^h 00′ und 5^h 00′ je 10 ccm NaCl 10% intravenös.	

Bepinselung des Ganglion coeliacum mit Nikotin vermindert Menge, Chlor relativ und absolut, Titrationsazidität relativ und absolut, Ammoniak relativ und absolut, Gesamtsäure relativ und absolut und Ammoniakquotienten, vermehrt p_H und Gesamtstickstoff relativ und absolut und spezifisches Gewicht.

Versuch 49 (18. XI. 1924).

Am 23. X. 1924 Hund, jung, ♀, 1,4 kg Gewicht. In Morphin- (0,3 ccm Morph. hydrochlor. 4%) Äthernarkose vordere Dorsalwurzeln 11—13, Lumbalwurzeln 1—3 links extradural steril durchtrennt. Fascie, Muskulatur durch Knopfnähte, Haut fortlaufend geschlossen. Zunächst Parese beider hinterer Extremitäten. Vom 25. X. ab noch leichte Parese links. Befinden sonst dauernd gut. Am 12. XI. Schwellung in der linken Weiche. Am 17. XI. Entleerung eines subkutanen Abszesses in der linken Weichengegend. Am 18. XI. 1924 1,02 kg Gewicht. Um $9^h 00'$ in Ätherrausch Ureterenkatheder beiderseits eingeführt. $9^h 40'$ 10 ccm Urethan 10% subkutan.

		$10^h 25'$—$5^h 25'$ L	$10^h 25'$—$5^h 25'$ R
Menge in ccm	absolut	4,0	3,9
	L : R	1 : 1	
Chlor in mg	pro ccm	5,85	5,69
	ingesamt	23,40	22,2
	L : R	1,05 : 1	
Spezifisches Gewicht		1,0380	1,0380
p_H		5,85	5,50
Titrationsazidität in ccm n/100 NaOH	pro ccm	18,4	16,6
	insgesamt	73,6	64,8
	L : R	1,1 : 1	
NH_3 in mg	pro ccm	0,700	0,510
	insgesamt	2,80	1,99
	L : R	1,4 : 1	
Gesamtsäure in ccm n/100 NaOH	pro ccm	22,52	19,6
	insgesamt	90,08	76,4
	L : R	1,2 : 1	
Gesamt-N in mg	pro ccm	6,36	8,44
	insgesamt	25,44	32,9
	L : R	0,75 : 1	
davon % NH_3—N		11,0	6,0
Harnsäure in mg	pro ccm	0,339	0,205
	insgesamt	1,356	0,800
	L : R	1,7 : 1	
	% des Gesamt-N	5,3	2,4
H_3PO_4 in mg P	pro ccm	1,25	0,88
	insgesamt	5,00	3,43
	L : R	1,45 : 1	
Bemerkungen		$10^h 45'$ 2 ccm 10% NaCl intravenös. $11^h 35'$ 5 ccm 10% NaCl intravenös. $2^h 20'$ 2 ccm 10% NaCl intravenös. $4^h 45'$ 5 ccm 10% NaCl intravenös. $5^h 20'$ 5 ccm 10% NaCl intravenös.	

Durchschneidung der vorderen Dorsalwurzel 11 bis Lumbalwurzel 13 läßt nach 3½ Wochen Menge, Chlor, spezifisches Gewicht unverändert, vermehrt Titrationsazidität, Ammoniak, Gesamtsäure, Harnsäure, Phosphorsäure relativ und absolut und Ammoniakquotienten, vermindert Gesamtstickstoff relativ und absolut.

IX.

Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie und Biochemie in Berlin-Dahlem.

Störung des oxydativen Kohlenhydratabbaues durch Phlorrhizin.

Ein Beitrag zur Frage der sogenannten renalen Glykosurie.

Von

Alfred Gottschalk.

(Eingegangen am 12. I. 1925.)

Der Phlorrhizindiabetes bzw. die Phlorrhizinglykosurie stellt eine experimentell erzeugbare Störung im Gesamtzuckerhaushalte des tierischen Organismus dar. Die durch das Glykosid in Warmblütern gesetzten histologisch nachweisbaren Organschädigungen (Niere, Leber, Pankreas) und die in die Erscheinung tretenden Stoffwechselstörungen (Glykogenschwund und Fetteinwanderung in die Leber, Hyper- bzw. Hypoglykämie, Glykosurie, Ketonurie, vermehrte Stickstoffausscheidung) sind so mannigfaltig und vieldeutig, daß eine einheitliche Vorstellung über den Mechanismus der Giftwirkung in seiner Gesamtheit auf Grund der bisher vorliegenden Befunde nicht gewonnen werden kann. Daß Phlorrhizin in die Tätigkeit der Nierenzellen eingreift, ist nach den Untersuchungen von Minkowski[1]), Zuntz[2]), Seelig[3]), Erlandsen[4]), Wagner[5]) u. a. als sicher anzunehmen. Eine befriedigende Antwort auf die Frage, in welcher Weise das Glykosid auf die zellulären renalen Elemente einwirkt, liegt jedoch bisher nicht vor[6]). In neuerer Zeit gewinnt die Anschauung immer mehr an

---

1) O. Minkowsky, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1893, Bd. 31, S. 85.

2) N. Zuntz, Arch. f. Physiol. 1895, S. 570.

3) A. Seelig, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1896, Bd. 37, S. 156.

4) A. Erlandsen, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 23, S. 329; 1910, Bd. 24, S. 1.

5) R. Wagner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 28, S. 378.

6) Vgl. hierzu auch die kritischen Bemerkungen von O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1921, Bd. 90, S. 1.

Raum, daß neben der Niere auch andere Organe, vornehmlich die Leber, Angriffspunkte des Giftes darstellen. (Underhill[1]), Epstein und Baehr[2]), Isaac[3]), Junkersdorf[4]), Hetényi[5]), Rosenberg[6]) u. a.)

Aber auch durch die Untersuchungsergebnisse dieser Autoren konnte bisher nicht die Beeinflussung eines engumgrenzten, maßgebenden Partialprozesses der Stoffwechselleistungen der Leberzelle regelmäßig erwiesen und auf diese Weise die Giftwirkung auf den Zellchemismus näher umschrieben bzw. definiert werden. Die dahin zielenden Untersuchungen von Junkersdorf[7]) liegen noch nicht in vollem Umfange vor.

Wir haben nun — ähnlich wie beim Studium der hormonalen Regulation des Zellstoffwechsels[8]) — die Wirkung des Phlorrhizins auf den oxydativen Kohlenhydratabbau untersucht. Zu diesem Zwecke bedienten wir uns einer direkten Methode, und zwar der Anordnung, die sich auf das Neubergsche Abfangverfahren stützt. Neuberg und Gottschalk[9]) ist es durch Anwendung des wasserunlöslichen und daher die Zellen nicht schädigenden Calciumsulfits ($CaSO_3$) gelungen, die regelmäßige Bildung von Acetaldehyd, $CH_3 \cdot CHO$, durch überlebende Leber- und Muskelzellen warmblütiger Tiere (Pferd, Rind, Schaf, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Gans) zu erweisen, quantitativ zu verfolgen und auf Kohlenhydrat als Muttersubstanz zurückzuführen. Dabei ergaben sich zahlenmäßige Beziehungen zwischen dem Zuckerabbau in der Erholungsphase des quergestreiften Muskels und dem abgefangenen Aldehyd[10]). Die Acetaldehydbildung ist an die Anwesenheit von Sauerstoff gebunden; unter anaeroben Bedingungen findet man keinen Acetaldehyd, und Blausäure hemmt in m/1000 Konzentration vollständig sein Auftreten[11]). Die von uns an-

1) F. P. Underhill, Journ. of biol. chem. 1912, Bd. 13, S. 15.

2) A. Epstein und G. Baehr, Ebenda 1916, Bd. 24, S. 17.

3) S. Jsaac, Zeitschr f. physiol. Chem. 1917, Bd. 100, S. 1.

4) P. Junkersdorf, Arch. f. d. ges. Physiol. 1923, Bd. 197, S. 500; 1923, Bd. 200, S. 443; 1924, Bd. 204, S. 127.

5) St. Hetényi, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 129, S. 183; 1923, Bd. 139, S. 229.

6) M. Rosenberg, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 8.

7) P. Junkersdorf, a. a. O.

8) A. Gottschalk, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 155, S. 348; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 30; Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 17.

9) C. Neuberg und A. Gottschalk, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 31; Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 164 und 185; 1924, Bd. 151, S. 169; vgl. die Zusammenfassung von A. Gottschalk, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 17.

10) Vgl. hierzu A. Gottschalk, Vortrag in der Wiener biolog. Gesellsch. vom 9. II. 1925. Wien. klin. Wochenschr. 1925 (April).

11) Derselbe, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 582.

gewandte Methodik gestattet, die Wirkung einer Substanz auf den oxydativen Zuckerabbau in eindeutiger Weise zu ermitteln. Die nachfolgenden Versuche zeigen, daß Phlorrhizin jene Vorgänge beeinflußt, die unter Aufnahme von Sauerstoff zum Einsturze des Zuckergerüstes führen.

Versuchsanordnung.

Ungefähr 50 g Leberbrei frisch getöteter Kaninchen wurden in der dreifachen Menge körperwarmer phosphatgepufferter Tyrodelösung ($p_H = 7,0$) suspendiert und zu der Aufschwemmung 3,0 g frisch gefälltes Calciumsulfit sowie 0,8 g Rivanol gefügt. Zu dem Parallelansatz wurde Phlorrhizin in wechselnder Menge (vgl. Tabelle) gegeben. Beide Ansätze wurden unter öfterem Schütteln und Lüften 24 Stunden lang bei 40° Brutschranktemperatur aufbewahrt und alsdann in der früher näher beschriebenen Weise[1]) aufgearbeitet. Die Titration im Enddestillate wurde mit Hilfe des Hydroxylaminsulfatverfahrens ausgeführt.

In Vorversuchen prüften wir zunächst, ob Phlorrhizin anwesenden Acetaldehyd in irgendeiner Weise beeinflußt. Beispiel: 5 ccm 0,220% Acetaldehydlösung (= 0,0110 g Acetaldehyd) + 100 ccm aq. dest. + 0,5 g Phlorrhizin + 3,0 g $CaSO_3$ bei 40°.

Nach 24 Stunden Aufarbeitung und quantitative Bestimmung.

Acetaldehyd = 0,01034 g.

Phlorrhizin bindet demnach nicht Acetaldehyd.

Art und Menge des Gewebebreis in g	Acetaldehyd in der Kontrolle in mg	Dem Parallelansatze zugefügte Menge von Phlorrhizin in g	Acetaldehyd im Phlorrhizinversuche in mg
50 Leber	3,81	0,04	2,55
56 »	4,25	0,15	0,29
52 »	3,08	0,20	0,32
50 »	2,93	0,25	0,22
55 »	3,47	0,50	0,26

Aus den Versuchsergebnissen erhellt, daß Phlorrhizin, ebenso wie wir dies früher für das Adrenalin nachgewiesen haben[2]), die Acetaldehydbildung durch überlebende Leberzellen warmblütiger Tiere unterdrückt, d. h. den oxydativen Kohlenhydratabbau hemmt. In welcher Weise dieser eindeutige Befund der gestörten Zuckeroxydation in der Leber sich der Gesamtheit der mannigfachen Stoffwechselstörungen beim Phlorrhizindiabetes einfügt, ob er ein führendes

1) C. Neuberg und A. Gottschalk, a. a. O.

2) A. Gottschalk, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 30.

Symptom ist, ob er in Zusammenhang mit der beobachteten Fettinfiltration der Leber und der Ketonurie steht, läßt sich zur Zeit noch nicht überschauen.

Bereits früher haben Galambos und Schill[1]) auf Grund von methodisch allerdings vielfach angefochtenen Gaswechselstudien eine mangelhafte Zuckerverbrennung im phlorrhizinierten Organismus angenommen; neuerdings wird diese Anschauung auch von Nash und Benedict[2]), sowie von Brugsch und Mitarbeitern[3]) vertreten. Fernerhin sei erwähnt, daß der Phlorrhizinhund ebenso wie das adrenalingespritzte Kaninchen zugeführte Glukose nahezu quantitativ ausscheidet (Lusk[4]), Loewi[5]), Rosenfeld[6]), Ringer[7])) und Phlorrhizinvorbehandlung — wiederum in Analogie zu den nach Adrenalinapplikation obwaltenden Verhältnissen — den normalerweise erfolgenden Anstieg des respiratorischen Quotienten nach oraler Zuckerdarreichung verhindert (Lusk[8]), Hornemann[9]), M. Ringer[10])).

Von Bedeutung für das Problem des Phlorrhizindiabetes erscheint uns weiterhin der von Nash[11]) sowie M. Ringer[12]) erbrachte Nachweis, daß Injektion von Insulin die Phlorrhizinglykosurie zum Verschwinden bringt, und zwar durch Anfachung des gekoppelten Prozesses von Zuckerverbrennung und Glykogensynthese (M. Ringer). Somit kennen wir drei ätiologisch differente und in ihren Erscheinungen vielfach voneinander abweichende Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, den apankreatischen Diabetes, die Adrenalin- und Phlorrhizinglykosurie, deren gemeinsames Symptom, die schlechte Verwertung intermediär gebildeten bzw. zugeführten Zuckers, durch den gleichen Eingriff der Insulinapplikation beseitigt wird. Es erscheint die Möglichkeit gegeben, daß Phlorrhizin, ebenso wie wir

---

1) A. Galambos und E. Schill, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1914, Bd. 16, S. 425.

2) T. P. Nash und S. R. Benedict, Journ. of biol. chem. 1923, Bd. 55, S. 757.

3) Th. Brugsch, S. v. Exten und H. Horsters, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 150, S. 49.

4) Reilley, Nolan und Lusk, Americ. journ. of physiol. 1898, Bd. 1, S. 395. Stiles und Lusk, Ebenda 1903, Bd. 10, S. 67.

5) O. Loewi, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 1902, Bd. 47, S. 68.

6) G. Rosenfeld, Berlin. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 52.

7) A. J. Ringer, Journ. of biol. chem. 1912, Bd. 12, S. 431.

8) G. Lusk, Ebenda 1915, Bd. 20, S. 598.

9) C. Hornemann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 37, S. 56.

10) M. Ringer, Journ. of biol. chem. 1923, Bd. 58, S. 483.

11) T. P. Nash, Ebenda S. 453.

12) M. Ringer, Ebenda S. 483.

dies früher[1]) für Adrenalin gezeigt haben, hemmend in jene an die Anwesenheit von Insulin geknüpften Stoffwechselphasen eingreift, die durch Umwandlung der stabilen Glukose in eine labile Hexosemodifikation den eigentlichen Abbau vorbereiten und so das Material für die oxydative Weiterverarbeitung liefern. Allerdings wird die ständige Zuckerausscheidung des Phlorrhizintieres, insbesondere bei bestehender Hypoglykämie, durch die Nichtverwertung kreisender Glukose seitens der Gewebezellen noch nicht restlos erklärt. Man wird hier zum mindestens in Erwägung zu ziehen haben, ob nicht auch strukturchemische Abweichungen der kreisenden Glukose vorhanden und maßgebend sind. Diese vermutungsweise geäußerte Anschauung zur Diskussion zu stellen, erscheint uns besonders im Hinblick auf den bedeutsamen Befund Hamburgers[2]) gerechtfertigt, daß die Nierenzelle imstande ist, aus einem Gemisch der beiden stereo-isomeren Zucker α-d-Galaktose und β-d-Galaktose die eine Isomere zu retinieren, die andere auszuscheiden. Damit wäre der Schwerpunkt von dem Zustand der Nierenzelle in die chemische Struktur der zur Ausscheidung gelangenden Substanz verschoben, ohne dabei in Abrede stellen zu wollen, daß ein Angriffspunkt des Glykosids auch in der Nierenzelle selbst gelegen ist. Die gleichen Gesichtspunkte wird man bei Erörterung des Mechanismus der sogenannten renalen Glykosurien beim Menschen zu berücksichtigen haben. v. Noorden[3]) sowie Umber[4]) haben wiederholt auf die Möglichkeit hingewiesen, daß auch hier insuläre Insuffizienz leichtester Art mitspielen kann[5]).

1) A. Gottschalk, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 155, S. 348.

2) H. J. Hamburger, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 9.

3) G. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, Berlin 1907, Bd. II, S. 3. Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, Berlin 1917.

4) F. Umber, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 24.

5) Vgl. hierzu auch A. Gottschalk, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 26, S. 34.

X.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie an der militär-medizinischen Akademie zu Leningrad-Petersburg.

Weitere Untersuchungen über die Schutzwirkung einiger Kolloidsubstanzen bei Kurarevergiftung.

Von

Dr. J. R. Petroff.

(Eingegangen am 21. I. 1925.)

In einer früheren Arbeit[1]) habe ich festgestellt, daß einige kolloidale Vitalfarbstoffe die Fähigkeit besitzen, die spezifische Wirkung von Kurare abzuschwächen, bzw. gänzlich aufzuheben. Im Laufe weiterer Untersuchungen auf diesem Gebiete habe ich noch einige kolloidale Substanzen in Kombination mit Kurare nachgeprüft und namentlich Kasein, Gummiarabikum, Tusche, Kohle, Collargol, Ferrum oxydatum dialysatum und von den Farbstoffen Vesuvin, Azoblau und Anilinblau.

Die Versuche wurden sämtlich an Fröschen angestellt, die Versuchsmethodik war die gleiche wie in der oben zitierten Arbeit.

Sämtliche von mir ausgeführten Experimente lassen sich in folgende zwei Gruppen einteilen.

I. Versuchsgruppe.

Wirkung der in vitro hergestellten Mischungen von Kurare mit einigen Kolloidsubstanzen auf Frösche.

Zur Herstellung solcher Mischungen wurden 1—10%igen Kolloidlösungen bzw. Suspensionen der betreffenden Substanzen (Kasein, Gummiarabikum, Tusche, Tierkohle, Collargol, Ferrum oxydatum dialysatum, Vesuvin, Azoblau und Anilinblau) gleiche Teile der 1 : 1000

1) Dieses Archiv 1924, Bd. 103, S. 196.

Kurarelösung[1]) zugesetzt. Von diesen Gemischen wurde Fröschen je 1 ccm in den Lymphsack am Rücken eingeführt. In Kontrollversuchen erhielten die Tiere die gleiche Quantität einer 1 : 2000 Kurarelösung. In jedem Versuch wurde der Moment des Verschwindens selbständiger Bewegungen, sowie der Muskelzuckungen der hinteren Extremitäten bei Ischiadikusreizung mit Induktionsstrom festgestellt. Als Beispiel seien die Daten folgender Versuche angeführt (s. Tabelle 1).

Tabelle 1.

Substanzen, mit welchen das Kurare vor der Injektion zu gleichen Teilen vermischt wurde	Eintrittszeit der Lähmungserscheinungen	Eintrittszeit der Muskelparalyse
4%iges Gummiarabikum	1 Std. 30 Min.	2 Std. - Min.
	1 » 15 »	2 » — »
	1 » 40 »	2 » — »
	— » 20 »	1 » 30 »
	— » 20 »	1 » 10 »
	— » 25 »	— » 50 »
Tusche	— » 35 »	1 » — »
	— » 40 »	1 » 30 »
	— » 30 »	1 » 30 »
	— » 35 »	1 » 10 »
4%iges Ferrum oxydatum dialysatum	1 » 30 »	2 » — »
	1 » 40 »	2 » — »
	1 » 30 »	2 » 10 »
	1 » 45 »	2 » 10 »
	1 » 10 »	2 » — »
2%iges Kasein	1 » — »	1 » 35 »
	1 » — »	1 » 20 »
	— » 50 »	1 » 30 »
	— » 50 »	1 » 40 »
	— » 50 »	1 » 30 »
1%iges Vesuvin	— » 35 »	1 » 20 »
	— » 40 »	1 » — »
	— » 40 »	1 » 20 »
	— » 40 »	1 » 30 »
	— » 45 »	— » 50 »

1) In meiner ersten Arbeit gebrauchte ich das Kurarepräparat von der Firma Gehe & Co. (Dresden). Diesmal kam das Kurarepräparat von Merck (Darmstadt) in Anwendung. Spezielle Kontrollversuche ergaben, daß die von mir beschriebene Schutzwirkung von Kongorot und Trypanblau bei Kurarevergiftung auch für das Mercksche Präparat in vollem Umfang ausgeprägt ist.

Substanzen, mit welchen das Kurare vor der Injektion zu gleichen Teilen vermischt wurde	Eintrittszeit der Lähmungserscheinungen	Eintrittszeit der Muskelparalyse
1%iges Collargol	2 Std. 10 Min.	2 Std. 40 Min.
	2 » 10 »	2 » 40 »
	2 » 10 »	2 » 45 »
	3 » — »	3 » 40 »
	3 » 20 »	4 » — »
1%iges Azoblau	2 » 30 »	3 » — »
	4 » 30 »	5 » — »
	4 » 35 »	5 » — »
	4 » — »	5 » 15 »
	4 » 30 »	5 » 20 »
10%ige Tierkohle	Keine Lähmungs- bzw. Paralyseerscheinungen im Laufe von 6—8 Tagen nach der Injektion.	
1%iges Anilinblau	Keine Lähmungs- bzw. Paralyseerscheinungen im Laufe von 6—8 Tagen nach der Injektion.	

Der Vergleich der Versuchsresultate dieser Gruppe mit den Kontrollversuchen zeigt, daß folgende Substanzen der Kurarelösung zugemischt keine Abschwächung der Wirkung dieses Giftes erzeugen: Kasein, Tusche, Ferrum oxydatum dialysatum, Gummiarabikum und Vesuvin. Die typischen Erscheinungen der Kurarevergiftung entwickeln sich in diesen Fällen ungefähr ebenso schnell wie nach der Injektion von Kurarelösung allein.

Dagegen rufen die anderen von mir angewandten Substanzen, wie Tierkohle und Collargol sowie die Farbstoffe Anilinblau und Azoblau der Kurarelösung zugesetzt, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Abschwächung der spezifischen Wirkung dieses Giftes hervor. Die Abschwächung der Giftwirkung äußerte sich darin, daß die Vergiftungserscheinungen, wenn überhaupt, so jedenfalls viel später als in der Norm eintraten. Am stärksten war die Abschwächung der Kurarewirkung, die bis zum vollständigen Aufheben derselben gehen konnte, bei Zusatz von Kohle sowie von Anilinblau zu der Kurarelösung, bedeutend schwächer bei Zusatz von Collargol und Azoblau.

Die nach Kohlezusatz von mir erzeugte Abschwächung der Kurarewirkung stellt keinen neuen Befund dar, weil bekanntlich die

Kohlesuspension die Wirkung auch mehrerer anderer Gifte in vitro abschwächt (Wiechowsky[1]) und zwar durch einfache Adsorptionswirkung. Die Abschwächung der Kurarewirkung durch Collargolzusatz ist bereits von Groß und O'Connor[2]) notiert worden, ohne daß sie dieser Erscheinung irgendeine Erklärung gegeben hätten.

Bei den Farbstoffen ist die abschwächende Wirkung des Azoblaus auf die Kurare keine beträchtliche und erinnert sehr an die Wirkung von Trypanblau, die von mir in der oben zitierten Arbeit studiert wurde. Schließlich ist die Wirkung des Anilinblaus am stärksten ausgeprägt und kann in dieser Beziehung der Wirkung von Kongorot gleichgestellt werden (s. meine früheren Angaben).

II. Versuchsgruppe.

Kurarewirkung auf Frösche nach vorherigen Injektionen einiger Suspensionen bzw. Kolloidlösungen.

Den Fröschen dieser Gruppe machte ich 1—4 Injektionen zu 0,3—1 ccm täglich einer 1—2%igen Lösung der nachzuprüfenden Substanz in die Bauchhöhle. Am nächsten Tag nach der letzten Injektion wurde den Tieren 0,5 ccm der Kurarelösung (1 : 1000) in den Lymphsack eingeführt. Als Beispiel führe ich die Daten einiger Versuche an (s. Tabelle 2).

Tabelle 2.

Substanzen, mit welchen die Frösche vorbehandelt wurden	Gesamtmenge der eingeführten Kolloidsubstanzen in ccm	Dauer der Vorbehandlung mit Kolloidsubstanzen	Eintrittszeit der Lähmungserscheinungen bzw. Muskelparalyse nach Injektion von 0,5 ccm einer 1 : 1000 Kurarelösung	
2%iges Gummiarabikum	4	2 Tage	— Std. 40 Min.	1 Std. 15 Min.
	4	2 »	1 » — »	1 » 35 »
	4	2 »	— » 45 »	1 » 25 »
	4	2 »	— » 50 »	1 » 25 »
Tusche	3	1 Tag	— » 60 »	1 » 35 »
	3	1 »	— » 40 »	1 » 10 »
	3	1 »	— » 25 »	1 » — »
	3	2 Tage	— » 30 »	1 » 10 »
	3	3 »	— » 25 »	1 » 10 »
	3	3 »	— » 25 »	1 » 40 »

1) Wiechowsky, Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 307.
2) Groß und O'Connor, Dieses Archiv 1911, Bd. 64, S. 456.

Substanzen, mit welchen die Frösche vorbehandelt wurden	Gesamtmenge der eingeführten Kolloidsubstanzen in ccm	Dauer der Vorbehandlung mit Kolloidsubstanzen	Eintrittszeit der Lähmungserscheinungen bzw. Muskelparalyse nach Injektion von 0,5 ccm einer 1 : 1000 Kurarelösung	
1 %iges Kasein	1	1 Tag	– Std. 25 Min	1 Std. 40 Min.
	3	2 Tage	— » 25 »	1 » — »
	3	2 »	— » 45 »	1 » — »
	3	2 »	— » 45 »	1 » 15 »
	3	2 »	— » 20 »	— » 45 »
2 %iges Ferrum oxydatum dialysatum . . .	3	4 »	1 » 20 »	1 » 40 »
	3	2 »	1 » — »	1 » 30 »
	3	4 »	1 » — »	1 » 30 »
	3	4 »	1 » 20 »	1 » 40 »
	3	2 »	1 » — »	1 » 25 »
Tierkohle	3	2 »	1 » — »	1 » 25 »
	3	4 »	1 » — »	1 » 30 »
	3	4 »	1 » — »	1 » 30 »
	3	4 »	1 » 20 »	1 » 40 »
	3	2 »	1 » 10 »	1 » 25 »
	3	2 »	1 » 10 »	1 » 25 »
1 %iges Collargol . . .	0,5	1 Tag	1 » — »	1 » 30 »
	1,4	4 Tage	1 » — »	1 » 30 »
	1,0	4 »	— » 45 »	1 » 15 »
	1,4	4 »	— » 50 »	1 » 20 »
1 %iges Azoblau . .	2	2 »	1 » 15 »	2 » 15 »
	2	2 »	1 » 10 »	2 » 30 »
	3	2 »	1 » 25 »	2 » 35 »
	2	2 »	1 » 40 »	2 » 50 »
	2	2 »	1 » 45 »	2 » 45 »
1 %iges Vesuvin . . .	3	4 »	— » 25 »	— » 40 »
	3	4 »	— » 20 »	— » 45 »
	3	4 »	— » 25 »	— » 55 »
	3	4 »	— » 30 »	1 » — »
1 %iges Anilinblau . .	3	4 »	2 » 25 »	3 » — »
	3	4 »	6 » 30 »	8 » — »
	3	4 »	Keine Paralyse im Laufe von 24 Stunden.	
	3	2 »		
	3	2 »		
	3	3 »		

Aus den angeführten Versuchsresultaten ist zu ersehen, daß einige von mir angewandten Substanzen keinen merklichen Schutz

gegen die Kurarewirkung ausüben, und zwar die folgenden: Gummiarabikum, Tusche, Kasein, Ferrum oxydatum dialysatum, Vesuvin, Tierkohle und Collargol. Alle typischen Vergiftungserscheinungen entwickeln sich trotz der Einführung dieser Substanzen ungefähr zu gleicher Zeit wie nach der Kurareinjektion allein bei Kontrollfröschen.

Nur die Farbstoffe Anilinblau und Azoblau haben stets auch in diesen Versuchen eine Abschwächung der Kurarewirkung gezeitigt. Am sichersten schützt die Frösche gegen Kurarevergiftung der erstgenannte Farbstoff, welcher auch unter diesen Bedingungen fast ebenso stark wirkt, wie das von mir früher studierte Kongorot. Im Gegensatz dazu ist die Schutzwirkung von Azoblau nur schwach ausgeprägt und entspricht derjenigen von Indulin und Nigrosin, die ebenfalls von mir früher studiert wurden.

Somit konnten sämtliche von mir nachgeprüften Substanzen in folgende drei Gruppen eingeteilt werden:

1. Substanzen, welche die spezifische Kurarewirkung weder bei Zusatz zu den Kurarelösungen in vitro noch nach Einführung in den Organismus abschwächen.

2. Substanzen, welche die Kurarewirkung nur in dem Falle abschwächen, wenn sie den Lösungen dieses Giftes in vitro zugesetzt werden.

3. Substanzen, welche die Giftwirkung von Kurare wie in vitro so auch in vivo herabsetzen.

Diese Verhältnisse lassen sich aus der folgenden Tabelle 3 ersehen.

Die angeführten Resultate zeigen, daß die Mehrzahl der von mir nachgeprüften Substanzen, die eine Schutzwirkung bei Kurarevergiftung besitzen, diese Wirkung in gleichem Grade wie in vivo so auch in vitro aufweisen. Eine Ausnahme in dieser Beziehung bietet nur die Kohlensuspension sowie die kolloidale Silberlösung, welche die genannte Wirkung nur in vitro zeigen. Dieser Umstand scheint mir deshalb von Wichtigkeit zu sein, da diese beiden Substanzen den retikuloendothelialen Apparat in bedeutendem Grade reizen, ebenso wie Tusche, die gar keine Abschwächung der Kurarewirkung weder in vitro noch in vivo erzeugt. Daraus ist zu erschließen, daß der Mechanismus der Beeinflussung von Kurarewirkung durch die von mir nachgeprüften Substanzen nicht durch ihre Wirkung auf das retikuloendotheliale System erklärt werden kann. Das Vermögen dieser Substanzen Kurare auch in vitro zu binden, weist ebenfalls darauf hin, daß die in Rede stehende Reaktion zwischen Kurare und Farbstoff ohne Mitwirkung etwaiger Zellen bzw. Zellapparate verläuft.

Tabelle 3.

Schutzwirkung einiger Substanzen bei Kurarevergiftung[1]).

Bezeichnung der nachgeprüften Substanzen	Grad der Schutzwirkung bei Vermischung mit Kurare in vitro	Grad der Schutzwirkung bei Vorbehandlung der Frösche mit den angegebenen Substanzen vor der Kurareinjektion
Gummiarabikum	—	—
Kasein	—	—
Tusche	—	—
Neutralrot	—	—
Indigkarmin	—	—
Ferrum oxydatum dialysatum	—	—
Vesuvin	—	—
Collargol	+	—
Tierkohle	+++	—
Azoblau	+	+
Indulin	+	+
Nigrosin	+	+
Trypanblau	++	++
Anilinblau	+++	+++
Kongorot	+++	+++

Im Fall von Kohlenwirkung steht der adsorptive Charakter der betreffenden Reaktion außer Zweifel, da bekanntlich Kohle auch anderen Substanzen gegenüber die gleiche schon mehrmals erforschte adsorptive Wirkung zeigt.

Nun stellte ich auch einige spezielle Versuche an, um die Bindungsverhältnisse von Kurare mit den Farbstoffen einigermaßen zu klären. So versuchte ich vor allem festzustellen, in welchen quantitativen Verhältnissen die Bindung von Kurare mit dem Farbstoff Kongorot geschieht. Dazu bereitete ich Lösungen von Kurare mit Zusatz von Kongorot mit verschiedenen Mengen des Farbstoffs, während die Kuraremengen in allen Lösungen die gleichen waren und zwar solche, die den Fröschen ohne Farbstoffzusatz eingeführt, eine stark ausgeprägte spezifische Wirkung nach sich ziehen. Dann injizierte ich Fröschen immer die gleichen Mengen der so hergestellten Farbstoff-Kuraregemische intraperitoneal und prüfte das Moment des Eintretens der Muskelparalyse nach. Für jeden Versuch wurden je 8—12 Frösche von annähernd gleichem Gewicht genommen und die Mittelwerte der Zeitintervalle bestimmt, in welchen die Muskelparalyse

1) Die Menge der Kreuze entspricht dem angeblichen Grade der Schutzwirkung (bestimmt auf Grund der Eintrittszeit der Muskelparalyse).

bei Nachprüfung mittelst Ischiadikusreizung mit Induktionsstrom eintrat. Die Resultate dieser Versuche sind auf Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4.

Menge des zur Vorbereitung der Gemische genommenen Kurare (in substantia)	Menge von Kongorot, die mit Kurare vermischt wurde	Eintrittszeit der Muskelparalyse (Mittelwerte aus 8 bis 12 Versuchen)
0,00025	—	1,6 Stunden
0,00025	0,00020	1,9 »
0,00025	0,00030	2,3 »
0,00025	0,00040	2,7 »
0,00025	0,00062	3,3 »
0,00025	0,00125	4,2 »
0,00025	0,00250	6,0 »
0,00025	0,00370	Keine Paralyse bei der Mehrzahl der Frösche im Laufe von 5–8 Tagen.
0,00025	0,00500	Paralyseerscheinungen bei keinem der Frösche im Laufe von 5—10 Tagen.

Aus der angeführten Tabelle ist zu erschließen, daß der abschwächende Einfluß des Farbstoffs auf die Kurarewirkung schon in dem Fall deutlich hervortritt, wenn der Farbstoff und das Gift zu gleichen Mengen miteinander vermischt werden. Je größer die Kongorotmenge, desto stärker wird auch seine abschwächende Wirkung auf Kurare. Zwischen diesen beiden Größen scheint eine direkte Proportionalität zu bestehen, jedoch nur bis zu einem gewissen Grade, da nach Zusatz einer bestimmten größeren Menge von Farbstoff die Giftwirkung von Kurare schon gänzlich neutralisiert wird. Diese letzte Dose beträgt etwa 0,005 Kongorot auf 0,00025 Kurare, so daß der vollständige Schutz gegen Kurare in dem Falle voll entwickelt ist, wenn die Farbstoffmenge etwa um 10—20 mal diejenige von Kurare übertrifft.

Zur weiteren Charakterisierung der Verbindung von Kurare mit Farbstoffen habe ich auch einige Versuche über die Temperaturwirkung auf dieselbe angestellt. Es erwies sich dabei, daß durch Erwärmung bis 80° im Laufe von 1 Stunde und sogar durch Kochen im Laufe von 10 Minuten die Verbindung von Farbstoff mit Kurare nicht zerstört wird. Wenigstens ruft die nachträgliche Einführung des erwärmten bzw. gekochten Gemisches bei Fröschen keine Paralyse hervor. Zur Kontrolle wurde die Stabilität gegen Erwärmen

bzw. Kochen von Kurarelösung allein nachgeprüft und es erwies sich, daß diese Lösung (1 : 1000) auch nach Kochen ihre typische Giftwirkung in vollem Umfang bewahrt.

Schließlich geht aus einigen meiner Beobachtungen hervor, daß Gemische von Kurare mit Kongorot auch nach längerem Stehen entgiftet bleiben. So habe ich in einigen Versuchen die Wirkung solcher Gemische auf Frösche 10 Minuten sowie 1 Stunde und 24 Stunden nach Vorbereitung derselben nachgeprüft und konnte mich überzeugen, daß in allen diesen Fällen kein Unterschied im Wirkungsgrad der Gemische besteht und zwar weder im Sinne einer Beschleunigung noch einer Verlangsamung des Eintritts von Vergiftungserscheinungen

Gewiß sind die angeführten Daten über die Eigenschaften der Farbstoffmischungen mit Kurare noch sehr unvollständig und können noch keine genaue Vorstellung über die Natur der Wirkung von Farbstoffen auf Kurare geben. Jedenfalls ist aber diese Wirkung nicht von einer bestimmten elektrischen Ladung der Farbstoffe abhängig, weil Farbstoffe, welche entgegengesetzte Ladung besitzen (z. B. Kongorot und Anilinblau) die gleiche Wirkung auf Kurare zeigen. Diese Beobachtung bildet wahrscheinlich ein Analogon zu derjenigen von Klopstock[1]), daß die Adsorption von Komplement wie durch positiv, so auch durch negativ geladene Farbstoffe zustande kommt.

Wahrscheinlich handelt es sich auch in meinen Beobachtungen um eine adsorptive Verbindung zwischen Kurare und Farbstoff, jedoch erscheint die Frage noch ganz unklar, warum eben nur die oben genannten Farbstoffe in dieser Beziehung wirksam sind, während die übrigen Farben bzw. Kolloidsubstanzen keine entsprechende Wirkung besitzen.

---

1) Klopstock, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 32, S. 1448.

XI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über eine inverse Adrenalinwirkung auf Darm und Uterus bei Anwesenheit von Kupfersalzen.

Von

Fumio Hazama.

(Mit 6 Kurven.)

(Eingegangen am 26. I. 1925.)

Anläßlich der Analyse der Blausäurewirkung auf den Darm, über die früher berichtet wurde[1]), stellten wir den Versuch an, die erregende Wirkung kleiner Blausäuregaben auf den Rattendünndarm durch gleich molare Konzentrationen von Metallsalzlösungen aufzuheben, in der Erwartung, daß das sich bildende Komplexion am Darm unwirksam sei. Dabei ergab sich überraschender Weise, daß die erregende Wirkung kleiner Blausäuregaben durch äquimolare Cuprisalzlösungen — wir verwandten zunächst diese, weil sie in der als Nährlösung verwandten Tyrodelösung relativ haltbar sind — nicht nur nicht aufgehoben, sondern im Gegenteil noch gesteigert wird. Wir suchten nun den Effekt kleiner Kupfergaben auf den Darm zu analysieren und fanden, daß Adrenalin an dem mit Kupfer vorbehandelten Darm keine Hemmung, sondern eine Steigerung des Tonus und der Höhe der Pendelbewegungen hervorruft. Der Aufklärung dieser Erscheinung ist die vorliegende Arbeit gewidmet.

Soweit ich die Literatur übersehe, liegen Untersuchungen über die Adrenalinumkehr am Darm nur von Kolm und Pick[2]), solche am Uterus überhaupt nicht vor. Kolm und Pick konnten feststellen, daß am Kaninchendünndarm und am Froschmagen Adrenalin statt

1) F. Hazama, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1925, Bd. 105, S. 88.
2) R. Kolm und E. P. Pick, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 184, S. 79.

der üblichen Hemmung von Tonus und Pendelbewegungen nach vorheriger parasympathischer Erregung des Darmes durch Azetylcholin eine Tonus- und Peristaltiksteigerung hervorruft. Sie sehen in dieser erregenden Adrenalinwirkung eine Erregung der parasympathischen Endigungen, da kleine Atropindosen die Adrenalinerregung hemmen. Als Analoga für diesen Befund glaubten sie einen von Magnus erwähnten Fall von Tonuszunahme eines Darmes nach Adrenalin und die von Streuli[1]) gefundene Erregung der überlebenden Säugetierblase bei gutem Tonus und guter Automatie durch subminimale Adrenalindosen ansprechen zu dürfen.

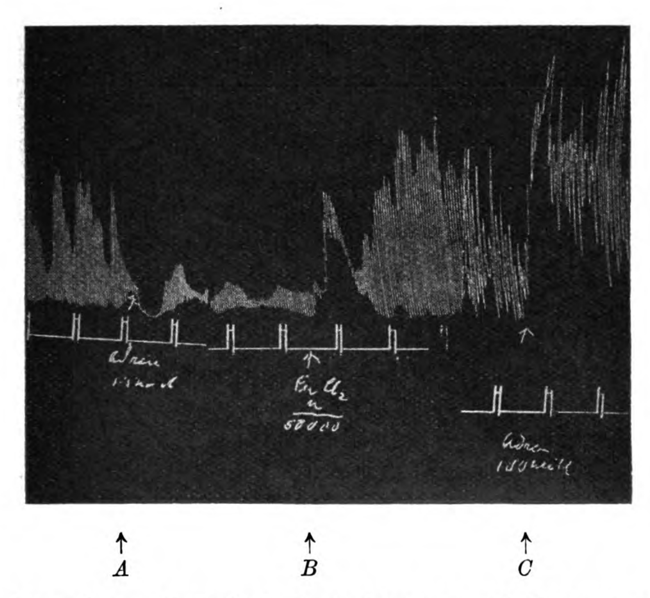
Versuche am Darm.

Am isolierten, in zuckerfreier Tyrodelösung, nach Magnus suspendierten Rattendünndarm, ruft Cuprichlorid in Konzentrationen von n/100000 bis n/10000 eine zunehmende meist nicht sehr erhebliche Steigerung des Tonus und der Peristaltik hervor. Das Ausmaß der Wirkung ist individuell verschieden. Konzentriertere Lösungen erhöhen den Tonus stark, bringen aber ebenso wie größere Bariumgaben die Pendelbewegung wohl wegen maximaler Kontraktur zum Erlöschen. Die erregende Wirkung kleiner Kupfergaben wird durch Pilokarpin (1 : 10000) und Blausäure (n/100000 bis n/40000) additiv weiter gesteigert, durch kleine Atropindosen (1 : 10000) aber gehemmt. Man darf den Angriffspunkt dieser erregenden Wirkung also wohl in einer Erregung der parasympathischen Nervenendigungen sehen. Durch Auswaschen läßt sich die Wirkung scheinbar völlig aufheben; daß dies jedoch nicht vollständig der Fall ist, läßt sich aus dem später zu besprechenden Verhalten gegenüber Adrenalin erkennen. Eine Aufhebung der Blausäurewirkung durch Bildung von Cyankupferionen, die, wie der Versuch ergab, auf den Darm in den verwandten Konzentrationen fast wirkungslos sind, findet also nicht statt, sondern die gleichartige Wirkung der Cyan- und Cupriionen addiert sich. Hierbei ist es gleichgültig, in welcher Reihenfolge beide Substanzen der Nährlösung zugeführt werden. Diese Tatsachen scheinen darauf hinzudeuten, daß beide Stoffe am Orte ihrer Wirksamkeit eine feste chemische Verbindung mit dem Wirkungssubstrat eingehen.

Am eigentümlichsten ist das Verhalten des mit Kupfer vorbehandelten Darmes gegenüber Adrenalin. Adrenalin ruft am unvorbehandelten Darm eine starke Herabsetzung des Tonus und völliges

1) H. Streuli, Zeitschr. f. Biol. 1916, Bd. 66, S. 167.

Erlöschen der Pendelbewegungen durch Erregung sympathischer Hemmungsnerven hervor. Die wirksamen Dosen schwanken individuell außerordentlich stark. Der Effekt kleinerer Dosen ist spontan reversibel, der größerer durch Auswaschen aufhebbar. Wir gingen nun so vor, daß wir am frischen Darm jeweils eine Adrenalindosis ermittelten, die eine deutliche Hemmung des Tonus und das Erlöschen der Peristaltik hervorrief. Dann wuschen wir aus, setzten Kupferchlorid zu und gaben erneut die gleiche Adrenalingabe. Im Gegen-



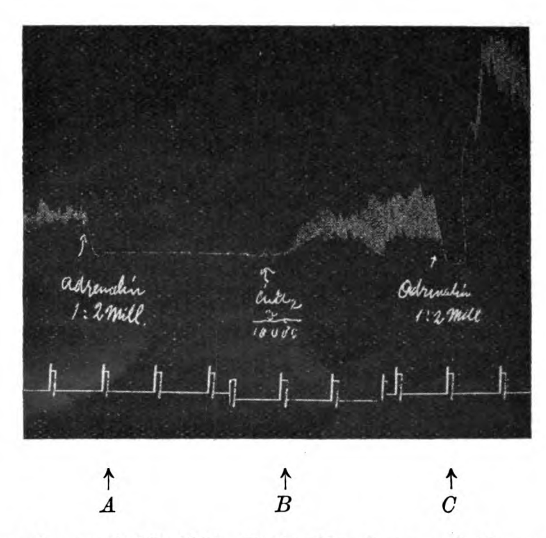
Kurve 1. Versuch vom 13. II. 1924. Rattendünndarm nach **Magnus** suspendiert. Bei *A* Adrenalin (Hoechst) 1 : 5 Mill. Bei *B* $CuCl_2$ n/50 000. Bei *C* (Stellung der Zeitschreibung nach unten verschoben) Adrenalin 1 : 10 Mill.

satz zu der vorher beobachteten Herabsetzung von Tonus und Peristaltik fand sich nun meist nach ganz schnell vorübergehender Tonussenkung, in einzelnen Fällen aber auch ohne eine solche, ein erheblicher Tonusanstieg und eine beträchtliche Steigerung der Pendelbewegungen (s. Kurve 1). Das Ausmaß dieser Erscheinung ist individuell verschieden, aber beim gleichen Darm von der Größe der Adrenalingabe abhängig, d. h. es nimmt innerhalb gewisser Grenzen mit steigender Adrenalindosis zu.

Von der Höhe der Kupferkonzentration ist die Adrenalinumkehr relativ wenig abhängig. Die Höhe des Tonusanstiegs nimmt aller-

dings mit der Höhe der Kupferkonzentration eine Zeitlang zu. Aber schon Kupfergaben, die noch keine deutliche Tonussteigerung bewirken, rufen die inverse Adrenalinwirkung hervor, und ein Darmstück, das einmal mit Kupfer behandelt war, verliert auch nach mehrfachem Auswaschen nicht die Fähigkeit, auf Adrenalin mit Tonussteigerung anzusprechen. Dies deutet darauf hin, daß Kupfer am Erfolgsorgan eine irreversible Veränderung erzeugt.

Umgekehrt ruft auch Kupferchloridzusatz bei einem mit Adrenalin stillgestellten Darm einen Tonusanstieg und Wiederkehr der Pendelbewegungen hervor; der Tonus steigt dabei in der Regel über

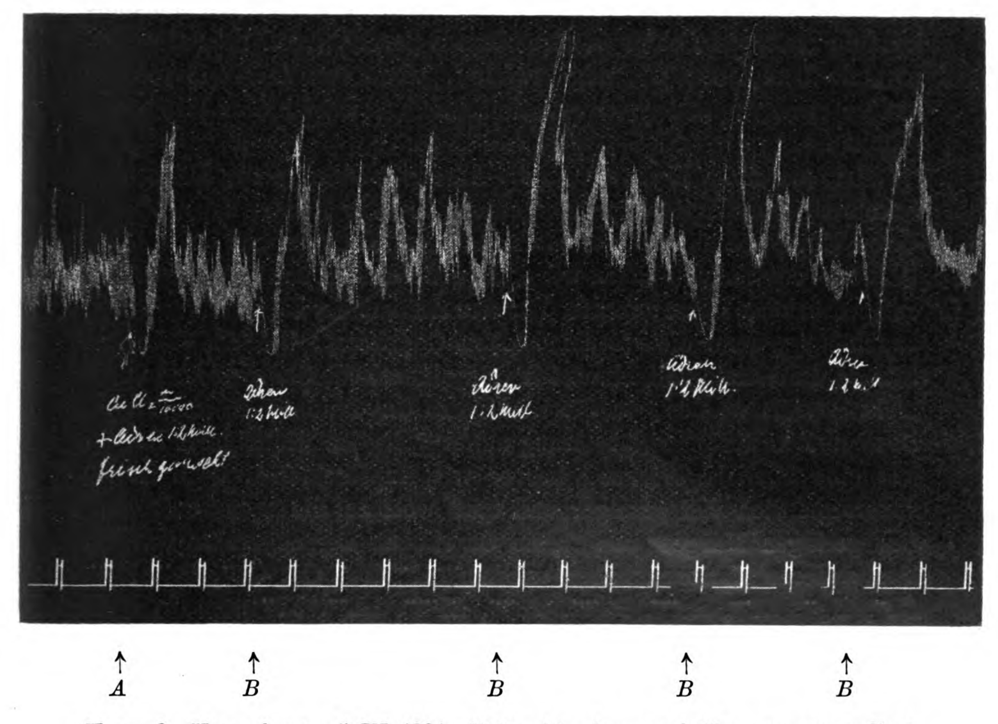


Kurve 2. Versuch vom 6. III. 1924. Rattendünndarm nach Magnus suspendiert. Bei *A* Adrenalin 1 : 2 Mill. Bei *B* $CuCl_2$ n/10 000. Bei *C* Adrenalin 1 : 2 Mill.

die Höhe, die vor der Adrenalingabe bestand, an, und auch die Größe der Pendelbewegungen übertrifft die ursprüngliche. Aber während die Wirkung des Adrenalins in der Regel unmittelbar nach dem Zusatz der Substanz zur Nährlösung statt hat, tritt die Tonussteigerung an dem durch Adrenalin stillgestellten Darm erst eine meßbare — wenn auch kurze — Zeit nach Zusatz des Kupfers zur Nährlösung ein (s. Kurve 2). Ebenso zeigt sich die tonussteigernde Wirkung nach gleichzeitigem Zusatz von Adrenalin und Kupfer erst eine gewisse Zeit nach dem Einbringen in die Nährlösung (s. Kurve 3).

Die Tonus- und Peristaltik steigernde Wirkung des Adrenalins bleibt eine Zeitlang bestehen und geht allmählich spontan zurück.

Bei mehrfachem Zusatz der gleichen Adrenalingabe erreicht das Ausmaß der Tonussteigerung zunächst immer die gleiche Höhe. Die Wirkung erschöpft sich aber allmählich. Bis zu einem gewissen Maße nimmt die Größe der Adrenalinsteigerung mit der Größe der Gabe zu. Bei ganz großen Dosen (1 : 50000) kommt aber in der Regel wieder die hemmende Wirkung, wenn auch stark abgeschwächt, zum Ausdruck.



Kurve 3. Versuch vom 5. III. 1924. Rattendünndarm nach **Magnus** suspendiert. Bei *A* $CuCl_2$ n/10 000 und Adrenalin 1 : 2 Mill. frisch gemischt. Bei *B* jeweils Adrenalin 1 : 2 Mill.

Durch Pilokarpin wird der durch inverse Adrenalinwirkung gesteigerte Tonus weiter erhöht; umgekehrt wirkt Adrenalin nach Kupfer auch auf den durch Pilokarpin erhöhten Tonus weiter steigernd. Die beiden Wirkungen addieren sich also. Durch kleine Atropindosen wird die inverse Adrenalinwirkung auf den Tonus herabgesetzt. Es hat daher den Anschein, als ob Adrenalin nach vorheriger Kupfergabe am Darm erregend auf die parasympathischen Nervenendigungen

einwirkt. Ob dies tatsächlich der Fall ist, bedarf noch näherer Analyse an anderen Objekten. Bei gleichzeitigem Zusatz von Histamin, das selbst den Tonus des Rattendünndarmes in nicht allzu hohem Maße steigert, bleibt die Adrenalinumkehr nach Kupfer aus, und das Adrenalin ruft hier wie am unbehandelten Darm eine Herabsetzung von Tonus und Pendelbewegungen hervor.

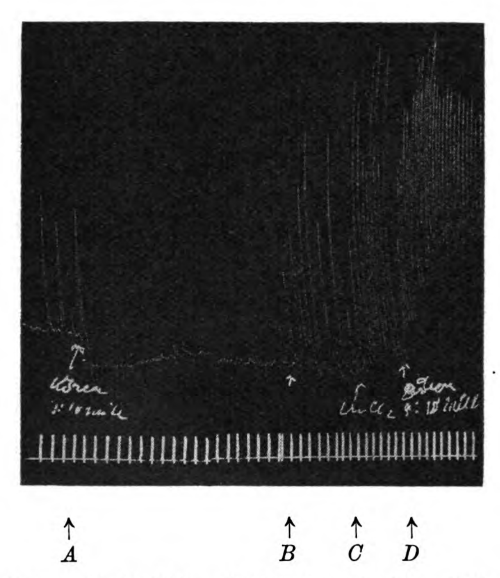
Daß der Adrenalinumkehr nach Kupfer nicht ohne weiteres lediglich die Erhöhung des Vagustonus durch Kupfer zugrunde liegt, sondern daß es sich dabei um einen noch ungeklärten Mechanismus handeln muß, geht ohne weiteres daraus hervor, daß Adrenalin seine normale hemmende Wirkung entfaltet, wenn der Vagustonus durch andere parasympathisch erregende Stoffe wie Cholin oder Pilokarpin erhöht ist.

Ist nun diese Eigenschaft, die Adrenalinwirkung am Darm umzukehren, dem Kupferchlorid eigentümlich oder kommt sie auch anderen Kupfersalzen und vor allem anderen Kationen zu? Um diese Frage zu entscheiden haben wir eine große Anzahl von Metallsalzen in entsprechender Weise geprüft. Von den Anionen ist die Wirkung völlig unabhängig, denn die verschiedensten Cuprisalze: Sulfate, Chloride, Nitrate, Carbonate verhielten sich völlig identisch. Cuprosalze konnten nicht geprüft werden, da die niedrigere Oxydationsstufe in der mit Sauerstoff gesättigten Nährlösung unbeständig ist. Kolloidales Kupfer ruft eine ähnliche Wirkung hervor wie Kupferchlorid, doch ist sie außerordentlich viel geringer und muß wohl auf die immer auftretenden geringen Mengen von freien Cupriionen zurückgeführt werden. Von anderen Kationen haben wir $Na^{\cdot}$, $K^{\cdot}$, $Ru^{\cdot}$, $Cs^{\cdot}$, $Ca^{\cdot\cdot}$, $Sr^{\cdot\cdot}$, $Zn^{\cdot\cdot}$, $Cd^{\cdot\cdot}$, $Hg^{\cdot\cdot}$, $Al^{\cdot\cdot\cdot}$, $Sn^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$, $Pb^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$, $Th^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$, $Bi^{\cdot\cdot\cdot\cdot\cdot}$, $Mn^{\cdot\cdot\cdot}$, $Ni^{\cdot\cdot}$ geprüft, ohne eine Andeutung von Adrenalinumkehr finden zu können. Beim $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ hatten wir in zwei Fällen eine geringe, beim $Pt^{\cdot\cdot\cdot\cdot}$ regelmäßig eine etwas stärkere inverse Adrenalinwirkung beobachtet. $Au^{\cdot\cdot\cdot}$ ruft, wenn auch beträchtlich weniger intensiv als Kupfer eine Adrenalinumkehr hervor, ebenso $Ba^{\cdot\cdot}$, aber auch hier ist die Wirkung weder so konstant noch so ausgedehnt wie beim Cupriion. Wir müssen also einen spezifischen Einfluß des Kupfers annehmen, der wohl eher auf eine chemische als auf eine physikalisch-chemische Ursache zurückzuführen ist.

Ebenso wie der Rattendünndarm verhält sich auch der des Kaninchens und der Enddarm des Frosches in der Anordnung von Schüller. Beim Froschdarm ist nur die Erscheinung entsprechend den trägeren Ausschlägen weniger ausgeprägt.

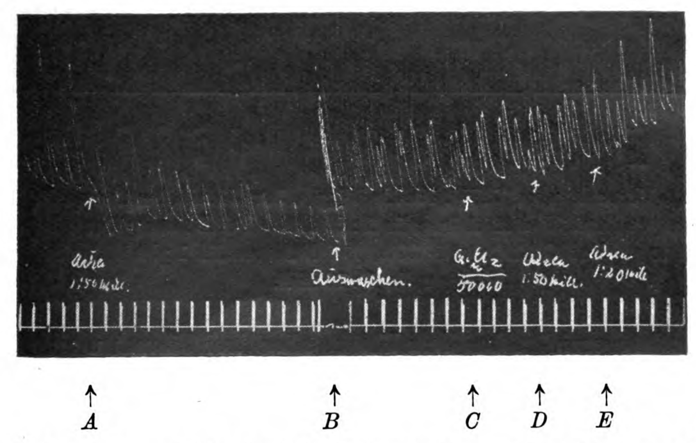
Versuche am Uterus.

Neben der Wirkung auf den Darm haben wir den Einfluß von Kupfer und Adrenalin auch am Uterus von Ratte, Katze und Kanin-



↑ A ↑ B ↑ C ↑ D

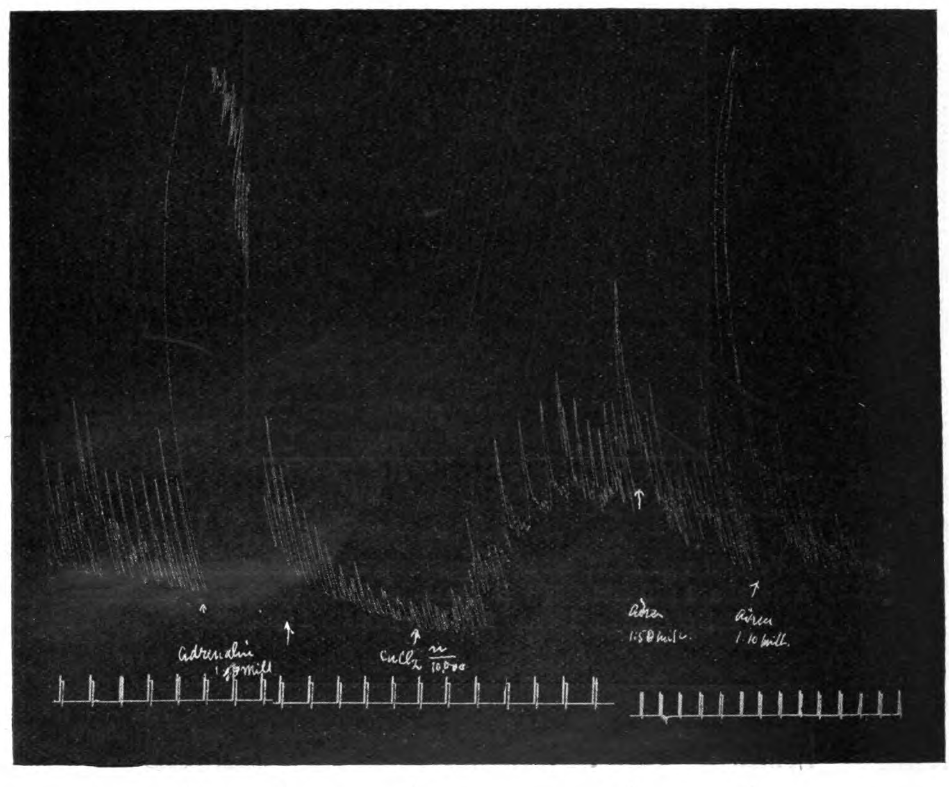
Kurve 4. Versuch vom 25. II. 1924. Rattenuterus in Tyrodelösung suspendiert. Bei *A* Adrenalin 1 : 10 Mill. Bei *B* Ausspülung mit frischer Tyrodelösung. Bei *C* $CuCl_2$ n/25 000. Bei *D* Adrenalin 1 : 10 Mill.



↑ A ↑ B ↑ C ↑ D ↑ E

Kurve 5. Versuch vom 20. III. 1924. Katzenuterus in Tyrodelösung suspendiert. Bei *A* Adrenalin 1 : 50 Mill. Bei *B* Auswaschen mit frischer Tyrodelösung. Bei *C* $CuCl_2$ n/50 000. Bei *D* Adrenalin 1 : 50 Mill. Bei *E* Adrenalin 1 : 20 Mill.

chen untersucht. Wir benutzten nur virginelle Organe. Am nicht trächtigen Uterus ruft Adrenalin bei Ratte und Katze eine Hemmung des Tonus und der Pendelbewegungen hervor, während beim Kaninchen sowohl Tonus wie Pendelbewegungen gesteigert werden. Kleine



↑ A ↑ B ↑ C ↑ D ↑ E

Kurve 6. Versuch vom 7. III. 1924. Virgineller Kaninchenuterus in Tyrodelösung suspendiert. Bei *A* Adrenalin 1 : 50 Mill. Bei *B* Ausspülung mit frischer Tyrodelösung. Bei *C* $CuCl_2$ n/10 000. Bei *D* Adrenalin 1 : 50 Mill. Bei *E* Adrenalin 1 : 10 Mill.

Kupfergaben erzielen bei dem Uterus aller drei Tierarten eine mäßige Steigerung von Tonus- und Pendelbewegungen. Kupfer wirkt also auf den Uterus von Katze und Ratte umgekehrt wie Adrenalin, während es am Kaninchenuterus gleichsinnig steigernd wirkt.

Bei Ratte (s. Kurve 4) und Katze (s. Kurve 5) rufen kleine Adrenalingaben nach vorheriger Kupferbehandlung eine mehr oder minder

beträchtliche Steigerung von Tonus und Pendelbewegungen hervor, während größere Adrenalindosen erst eine geringe vorübergehende Senkung erzeugen und die nachfolgende Steigerung nur gering zum Ausdruck kommt.

Anders beim Kaninchen (s. Kurve 6), hier bewirkt Adrenalin nach Kupfer nach kurzer Tonussteigerung stets eine Senkung des Tonus und der Pendelbewegungen, also ebenfalls eine Umkehr der normalen Adrenalinwirkung, obwohl Kupfer und Adrenalin, getrennt verabreicht, beide eine Steigerung erzielen. Eine Deutung des Vorganges ist bei den noch ganz unklaren Innervationsverhältnissen des Uterus und dem wechselnden Verhalten des Organs bei den einzelnen Tierarten auf Reizung der Nerven oder Verabreichung verschiedener pharmakologischer Agentien unmöglich.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.

Aus den geschilderten Versuchen geht hervor, daß Kupfersalze und in wesentlich geringerem Maße auch die Salze von Eisen, Platin und Barium die Fähigkeit besitzen, die Wirkung von Adrenalin auf bestimmte glattmuskelige, autonom innervierte Organe umzukehren. Diese Erscheinung wurde am Darm von Ratte, Kaninchen und Frosch und am Uterus von Ratte, Katze und Kaninchen beobachtet. Die Untersuchung der Adrenalinwirkung auf den Blutdruck am intakten Tier nach Kupfervorbehandlung führte wegen der hohen Giftigkeit der Kupfersalze zu keinem Ergebnis. Am isolierten Kaltblüterherzen konnte Fujimaki[1]) einen entsprechenden Einfluß der Kupfersalze nicht feststellen. Lediglich die Kupferwirkung wurde durch Adrenalin verstärkt. In unseren Versuchen erfolgte die Umkehr der Adrenalinwirkung unabhängig von der Tatsache, ob Kupfer und Adrenalin allein gleichsinnig oder in entgegengesetztem Sinne auf das betreffende Organ einwirkten. Daher ist auch eine Deutung der inversen Adrenalinwirkung im Sinne einer verstärkten Kupferwirkung infolge einer Permeabilitätserhöhung durch Adrenalin auszuschließen. Ebensowenig können wir die Erhöhung des Vagustonus durch Kupfer als alleinige Ursache der Adrenalinumkehr ansehen: denn erstens wirken schon Kupferdosen adrenalinumkehrend, die auf den Darmtonus ohne erkennbaren Einfluß sind, und zweitens ruft eine Erhöhung des Vagustonus durch Pilokarpin oder Cholin keine Adrenalinumkehr hervor. Ob die Tonus- und Peristaltiksteigerung durch Adrenalin

1) Y. Fujimaki, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1924. Bd. 104, S. 73.

nach Kupfervorbehandlung der Ausdruck einer Erregung der parasympathischen Nervenendigungen ist, muß ebenfalls offen bleiben, wenn auch die Möglichkeit, sie durch kleine Atropingaben antagonistisch zu beeinflussen, in dem angeführten Sinne zu sprechen scheint. Wir können also lediglich die gefundene Tatsache der Adrenalinumkehr nach Kupfer registrieren, sie in Analogie stellen zu der von Kolm und Pick beschriebenen inversen Adrenalinwirkung nach Azetylcholinvorbehandlung und müssen die Klärung des Mechanismus weiteren Untersuchungen überlassen.

XII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Der Mechanismus der Kühl- und Krampfgifte.

(Ein Beitrag zum nervösen Mechanismus der Untertemperatur.)

Von

F. Rosenthal, H. Licht und Fr. Lauterbach.

(Eingegangen am 30. I. 1925.)

I.

Die Beherrschung der Wärmeregulation durch einen nervösen Zentralapparat, der die Vorgänge der Wärmebildung und Wärmeabgabe im Sinne eines bestimmten Temperaturniveaus regelt, gehört heute wohl zu den gesicherten Tatsachen der normalen und pathologischen Physiologie. Schon Naunyn und Quincke betonen den nervösen Mechanismus der Wärmeregulation, und für die Kenntnis der peripheren Bahnen der physikalischen Wärmeregulation sind durch ihre Brustmarkdurchschneidungsversuche mit zuerst exakte Grundlagen geschaffen worden.

Die Lage des Wärmezentrums im Bereich des Tuber cinereum (Isenschmid und Schnitzler, Isenschmid und Krehl, Citron und Leschke) beleuchtet zugleich die vorläufig unübersehbare Verwickeltheit im Aufbau dieses Apparates und im Mechanismus seiner regulatorischen Verrichtungen. In seiner Nachbarschaft liegen andere wichtige vegetative Zentren des Hypothalamus, die den Vasomotoren und den Schweißdrüsen zentrale Impulse zusenden, wahrscheinlich auch Zentren für die zerebrale Regulierung des Wasserhaushaltes, des Kohlenhydratstoffwechsels und des Eiweißstoffwechsels, und diese Trias von Gefäßfunktion, Wasserwechsel und Kraftwechsel, die der Regelung der Körpertemperatur dient, läßt es schon als eine logische Forderung

erscheinen, daß der anatomischen Verknüpfung des Wärmezentrums mit den anderen vegetativen Zentren im Zwischenhirn auch höchst komplizierte nervöse Verbindungen entsprechen. Darüber hinaus wird man sich aber auch den funktionellen Aufbau des eigentlichen Wärmeregulationszentrums nicht genug kompliziert vorstellen können. Die Erhaltung der Konstanz der Körpertemperatur setzt voraus, daß je nach Erfordernis sowohl fördernde wie hemmende Reize den Erfolgsorganen der Wärmeregulation zuströmen, und ebenso wie die Wärmeabgabe bald erhöht und bald vermindert werden kann, wird man auch für die Vorgänge der chemischen Wärmeregulation schließen müssen, daß je nach Bedarf nicht bloß stoffwechselsteigernde, sondern auch stoffwechselherabsetzende Impulse den Stätten der exothermen Prozesse zufließen dürften. So spricht nach dem Urteil der besten Kenner der Wärmeregulation wie Krehl und Freund alles dafür, daß im Zentrum der Wärmeregulation eine Fülle von Teilapparaten mit z. T. antagonistischen Funktionen, Erregungseinrichtungen und Hemmungswerkzeuge in außerordentlicher Zahl und denkbar verwickeltster Anordnung miteinander gekoppelt sind. Es bedeutet daher zunächst nur ein ordnendes Prinzip, nicht ohne weiteres eine Wiedergabe der Wirklichkeit, wenn Liebermeister von exzitokalorischen und moderierenden Teilzentren spricht, wenn R. Plaut den Begriff der zweiten chemischen Regulation bei der Unterkühlung aufstellt, und wenn schließlich H. H. Meyer im Wärmeregulationszentrum ein sog. Wärmzentrum mit wärmeschaffender Tendenz und ein sog. Kühlzentrum mit wärmeherabsetzenden Wirkungen scheidet.

Die Gründe, die H. H. Meyer zu dieser Zweiheit des Wärmeregulationszentrums führten, aus deren Zusammenspiel erst der Wärmeregulationsmechanismus der Homoiothermen resultieren soll, entspringen bisher im wesentlichen rein pharmakologischen Beobachtungen. Es gibt eine Reihe von bulbären Krampfgiften, wie Pikrotoxin, Akonitin, Veratrin, Santonin u. a., welche, auch ohne daß es zu Krämpfen zu kommen braucht, die Körpertemperatur in ausgesprochenem Maße zu erniedrigen vermögen. Da das Wärmezentrum bei diesen Vergiftungen gegenüber der pyrogenen Wirkung des Kokains normal anspricht, andererseits Narkotika wie das Amylenhydrat, die das Wärmezentrum lähmen, zusammen mit diesen Krampfgiften ganz gewaltige Temperaturstürze um mehr als 13° C (Harnack und Mayer) hervorrufen können, so haben schon Harnack und seine Schüler in einer Reihe von Arbeiten hieraus den Schluß abgeleitet, daß die temperaturdämpfende Eigenschaft dieser das Bulbusgebiet erregenden Krampfsubstanzen nicht auf einer das Wärmeregulationszentrum lähmenden

Wirkung beruhen dürfte, sondern daß in dem Temperatursturz ein aktiver Vorgang, die Erregung eines selbständigen Zentralapparates zum Ausdruck komme, der teils durch Steigerung der Wärmeabgabe, zum wesentlichen Teile aber durch Herabsetzung der Wärmebildung eine Kühlung des Organismus herbeiführe.

Im gedanklichen Ausbau dieser Befunde und der wichtigen, aber vieldeutigen Untersuchungen Barbours hat dann H. H. Meyer in seinem Fieberreferat auf dem Internistenkongreß 1913 für dieses hypothetische Hemmungszentrum den Begriff des Kühlzentrums geprägt und ihm ein antagonistisches Wärmzentrum mit der Befähigung zum Antrieb der Stoffwechselvorgänge und der Vasokonstriktoren der Haut gegenübergestellt. Die Temperatur des Körpers ist nach H. H. Meyer die Resultante dieser beiden normalerweise sich die Wage haltenden antagonistischen Zentren; Fieber ist Erregungszustand des Wärmzentrums mit sekundärer Hemmung des Kühlzentrums; die durch die bulbären, temperaturdämpfenden Krampfgifte hervorgerufene Abkühlung entsteht durch Reizung des Kühlzentrums bei gleichzeitiger sekundärer Hemmung des Wärmzentrums. Diesen Anschauungen Meyers hat dann später Hashimoto im Meyerschen Institut weitere Stützen zu geben versucht. Nachdem Barbour gezeigt hatte, daß die Wärmeregulation und damit die Körpertemperatur durch direktes Erwärmen oder Abkühlen der Wärmzentren unmittelbar verändert werden kann, und daß hierbei die Wärme sich als ein zentral wirkendes Antipyretikum, Kälte gewissermaßen als ein pyrogenes Agens erweist, durchströmte Hashimoto nach dem Barbourschen Prinzip die Wärmezentren im Striatumgebiet mittels doppelläufiger Stichkanülen mit kaltem (10° C) oder warmem Wasser (50° C) auf der Höhe der Pikrotoxin-, Santonin- und Akonitinwirkung. Die durch die verschiedenen Krampf- und Bulbärgifte herabgesetzte Körpertemperatur zeigte nach Erwärmen der Gehirnzentren einen weiteren deutlichen Abfall, während die Abkühlung der Wärmezentren jetzt nicht mehr zu einem Anstieg der Körpertemperatur führte. Hashimoto deutet seine Befunde im Sinne von Harnack, H. H. Meyer dahin, daß durch diese Pharmaka nicht direkt die Wärmzentren betäubt werden, sondern daß sie indirekt gehemmt werden, indem diese Gifte primär und unmittelbar die Kühlzentren in Erregung versetzen. Infolge dieses Zustandes von hochgradiger Übererregbarkeit der Kühlzentren ruft der antipyretische Reiz der künstlichen warmen Durchströmung der Wärmezentren eine gesteigerte temperaturerniedrigende Wirkung hervor. Andererseits bleibt infolge der Hemmungswirkung der erregten Kühlzentren auf die wärmeschaffenden peripheren Stoffwechselvorgänge

der temperaturerhöhende Effekt der Kältereize auf die thermischen Zentren aus. Ganz anders ist der Einfluß der Abkühlung oder Erwärmung der striären Wärmezentren auf die Temperaturkurve der Antipyrinvergiftung. In allen Versuchen wurde die durch das Antipyrin erniedrigte Körpertemperatur durch Abkühlen der Gehirnzentren rasch gesteigert und durch die Erwärmung derselben stark herabgesetzt. So ergibt sich auch aus der Hashimotoschen Analyse vermittelst der thermischen Reizung der Wärmezentren die schon von Harnack angenommene, wesentlich verschiedene Wirkungsart der Antipyretika von der des Pikrotoxins und seiner pharmakologischen Verwandten.

Wie insbesondere die Versuche von Grünwald zeigen, erweisen sich das Pikrotoxin — und die ihm in der Wirkungsweise nahestehenden Kühl- und Krampfgifte — als zentral wirkende autonome Gifte, die von den vegetativen Zentren parasympathisch fördernde Impulse den Erfolgsorganen zusenden. Da nun die fiebererregenden Mittel (Tetrahydro-β-Naphthylamin, Adrenalin, Kokain, Ephedrin, Coffein) in der Regel ihre Angriffspunkte am sympathischen Nervensystem finden, so schließt H. H. Meyer im Hinblick auf die parasympathisch erregenden Funktionen der Kühlgifte (Enge der Pupillen, Speichelfluß, Pulsverlangsamung, Blasenkontraktion u. a.) weiter, daß das von ihm angenommene Kühlzentrum parasympathischer Art sei, daß also das Wärmezentrum aus einem sympathischen Zentrum für die Wärmesteigerung und einem parasympathischen Hemmungszentrum für die Temperaturerniedrigung bestehe.

II. Der Mechanismus der Hyperglykämie bei Kühl- und Krampfgiften.

Die auffällige Kombination von Krampfzustand und Temperatursturz, die die Vergiftungsbilder dieser Bulbärgifte der Symptomatologie der experimentellen Insulinvergiftung in mancher Hinsicht naherückt, und die von Bornstein angenommenen, vielfach (vgl. Großmann und Sandor, Dresel und Zemmin) bezweifelten Beziehungen zwischen Blutzucker und Parasympathikus waren für uns die Veranlassung, den Einfluß dieser Bulbärgifte zunächst auf den Blutzuckerspiegel näher zu verfolgen.

Über den Einfluß des Pikrotoxins und santoninsauren Natrons liegen, abgesehen von einer kurzen Notiz von Kogan, zwei kürzlich erschienene Arbeiten von Tatum und Shimidzu vor. Sie kommen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß beide Gifte zu einer Hyperglykämie führen, und daß der Steigerung des Blutzuckers eine zentral ausgelöste Adrenalinausschüttung zugrunde liegt. Shimidzu führt auch einen Versuch an, in

welchem nach Rückenmarksdurchschneidung zwischen dem 1. und 2. Brustwirbel Pikrotoxin nicht mehr zu einer Blutzuckersteigerung führte.

Über unsere um die gleiche Zeit abgeschlossenen Untersuchungen haben wir bereits an anderer Stelle kurz berichtet. Unsere eigenen Erfahrungen erstrecken sich neben dem Pikrotoxin und Santonin auch auf die Kühlgifte Veratrin und Akonitin. Für die Blutzuckerbestimmung im Serienversuch bedienten wir uns der Mikromethode von Hagedorn und Jansen. Oft war es im Verlaufe der Versuche nötig, die erforderlichen Blutmengen statt aus den Ohrvenen durch Herzpunktion zu gewinnen, da im Vergiftungsstadium die Ohrgefäße nur wenig injiziert waren. In Vorversuchen wurde bei den einzelnen Kühlgiften die Grenzdosis bestimmt, bei welcher ein deutlicher Temperaturabfall bei zumeist fehlenden Muskelkrämpfen eintrat. Sicher zu vermeiden sind diese Muskelkrämpfe auch bei kleinen Giftdosen nicht immer, da gerade in bezug auf das Auftreten von Krämpfen die Kaninchen erheblichere individuelle Unterschiede aufweisen. Bei unseren Versuchen ist uns nicht selten eine gewisse Gewöhnung der Tiere oft schon nach einmaliger Behandlung mit diesen Giften aufgefallen, so daß wir möglichst die Tiere nur einmal zu den Experimenten benutzten oder eine längere Pause — etwa 3 Wochen — bei nochmaliger Benutzung einschoben.

Wir geben im folgenden aus unseren zahlreichen Versuchen folgende Beispiele über den Ablauf der Blutzuckerkurve unter dem Einfluß der Kühlgifte Pikrotoxin, santoninsaures Natrium, Veratrin und Akonitin wieder.

Versuch 1.

Kaninchen, grau, 1950 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
10h 30′	38,8	0,14	1,56 mg Pikrotoxin subkutan = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
11h 00′	38,1	0,204	—
11h 30′	37,5	0,29	Tier atmet sehr beschleunigt.
12h 00′	37,8	0,33	—
12h 30′	38,8	0,24	Urin: Saccharum +.
4h 30′	39,5	0,12	—
6h 00′	39,0	0,095	—

Wie die in den Versuchen 1—3 wiedergegebenen Beispiele zeigen, wird die Pikrotoxinvergiftung von einer ausgesprochenen Hyperglykämie begleitet, die ungefähr gleichzeitig mit dem Absinken der Temperatur in die Erscheinung tritt, dann mit dem weiteren Absturz der Körpertemperatur ohne strengen Parallelismus immer mehr ansteigt und dann mit der Rückkehr der normalen Körperwärme wieder abklingt. Die Krampfkomponente des Pikrotoxins spielt für die Aus-

Versuch 2.

Kaninchen, 1600 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
11h 30′	39,1	0,129	1,6 mg Pikrotoxin subkutan = 1 mg pro Kilogramm Tier.
12h 00′	37,4	0,202	Tachypnoe.
12h 30′	36,1	0,28	Leichte Krämpfe.
1h 00′	36,3	0,346	
1h 30′	36,0	0,44	—
2h 00′	36,6	0,5	Urin: Saccharum +.
3h 00′	37,5	0,36	—
4h 00′	37,0	0,274	—
5h 00′	37,3	0,177	—
7h 00′	38,0	0,157	—

Versuch 3.

Kaninchen 31, 2000 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
4h 15′	38,8	0,115	2 mg Pikrotoxin subkutan = 1 mg pro Kilogramm Tier.
4h 30′	38,0	—	—
4h 45′	38,2	0,155	Tachypnoe.
5h 00′	37,6	—	—
5h 15′	37,1	0,209	—
5h 30′	37,3	0,241	Leichte Krämpfe.
5h 45′	37,1	—	—
6h 00′	37,5	0,321	Urin: Saccharum +.
6h 10′	37,5	0,331	—
7h 00′	37,0	—	Tier unruhig.
7h 30′	37,4	0,370	—
8h 15′	37,9	0,3	—
8h 45′	38,1	—	—
11h 15′	38,8	0,159	—

lösung der Hyperglykämie sicher keine Rolle: Die Vermehrung des Blutzuckers tritt, wie Versuch 1 demonstriert, auch bei nicht krampferregenden Dosen auf, und auch in den Versuchen 2 und 3 steigt der Blutzuckerspiegel bereits vor Eintritt der leichten Muskelkrämpfe deutlich an. Besonders beweiskräftig für die Unabhängigkeit der hyperglykämisierenden Wirkung von den krampferregenden Eigenschaften des Pikrotoxins erscheint der folgende Versuch 4, in welchem

bei einer Dosis von 0,75 mg Pikrotoxin pro Kilogramm Kaninchen das Versuchstier, abgesehen von einem geringfügigen Absinken der Temperatur, keinerlei auffällige klinische Erscheinungen bei ausgeprägter Hyperglykämie darbot.

Versuch 4.

Kaninchen, schwarz, 1800 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
10^h 30′	38,7	0,13	1,3 mg Pikrotoxin subkutan = 0,75 mg pro Kilogramm Tier.
11^h 00′	38,3	0,195	—
11^h 30′	38,3	0,26	—
12^h 00′	38,5	0,22	—
1^h 30′	38,7	0,175	—

Prinzipiell die gleichen Verhältnisse zeigt die Blutzuckerkurve bei den Kühl- und Krampfgiften Santonin, Veratrin und Akonitin, wie dies aus den folgenden Versuchsbeispielen hervorgeht.

Versuch 5.

Kaninchen, schwarz, 1100 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
8^h 00′	39,8	0,13	1,1 g santoninsaures Natron subkutan.
8^h 30′	39,0	0,15	—
9^h 00′	38,9	0,159	—
9^h 30′	38,7	0,16	—
10^h 00′	38,8	0,11	—
10^h 30′	39,4	0,099	—

Versuch 6.

Kaninchen 24, gescheckt, 1600 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
12^h 00′	39,4	0,124	Schlundsonde 15 mg Veratrin.
1^h 30′	39,0	0,195	Taumeln, Salivation.
2^h 30′	38,4	0,184	—
3^h 15′	38,6	—	—
5^h 30′	38,5	0,127	—
7^h 00′	39,1	—	Tier normal.

Versuch 7.

Kaninchen Albino, 1600 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
11h 45′	39,5	0,124	15 mg Veratrin durch Schlundsonde.
12h 45′	39,3	0,189	Taumeln, Salivation.
2h 45′	38,7	0,148	—
6h 30′	39,4	0,123	Tier normal.

Versuch 8.

Kaninchen 25, 1980 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
9h 00′	38,5	0,143	0,74 mg Akonitin subkutan = 0,0375 mg pro Kilogramm Tier.
10h 00′	37,7	0,173	—
11h 00′	36,7	0,276	Tier liegt auf der Seite.
12h 00′	34,9	0,263	—
1h 00′	34,0	0,14	—
4h 00′	32,0	—	—
6h 00′	32,5	0,14	Tier sitzt aufrecht.
12h 00′	37,8	0,15	—

Versuch 9.

Kaninchen, graubraun, 1980 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
9h 30′	38,6	0,133	Pro Kilogramm 0,04 mg Akonitin in weinsaurer Lösung subkutan.
10h 00′	38,4	—	Salivation, Unruhe.
10h 30′	37,7	0,137	—
11h 00′	36,7	0,276	Tier sehr schwindelig.
11h 30′	35,6	0,266	—
12h 00′	34,9	0,268	Urin spontan. Saccharum +.
12h 30′	33,3	0,204	—
1h 30′	34,4	0,134	Gefäße des Ohres maximal verengt. Tier sehr schwach.
4h 00′	32,0	0,129	—
5h 00′	31,8	—	Fortschreitende Erholung.
5h 30′	32,5	0,145	—
6h 45′	32,8	—	Tier trinkt spontan.
12h 00′	37,8	0,150	Vollkommen munter, Ohrvenen bluten gut.
Nächster Tag			
10h 00′	38,7	0,141	Völlige Erholung.

Versuch 10.

Kaninchen, braun, 2000 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
11^h 30′	38,4	0,143	Pro Kilogramm 0,04 mg Akonitin in weinsaurer Lösung subkutan.
11^h 45′	38,1	0,143	—
12^h 15′	37,3	0,166	Tier schwindelig, taumelt, speichelt.
12^h 30′	36,6	0,199	Liegt auf der Seite. Keine Krämpfe.
1^h 00′	35,8	0,288	—
1^h 15′	35,2	0,473	—
1^h 30′	34,5	0,562	—
2^h 00′	unter 34,2	0,444	Tier beginnt sich zu erholen. Im Urin Saccharum ++.
2^h 30′	34,3	—	Tier sitzt aufrecht, ist ruhig.

Auch hier tritt während des Vergiftungsablaufes bei fehlenden Krämpfen ein Anstieg des Blutzuckerspiegels auf, der manchmal zu sehr hohen Werten emporsteigen kann. So werden z. B. in dem unter Tabelle 10 wiedergegebenen Akonitin-Versuch Werte bis zu 0,562 % erreicht.

Die krampferregende Komponente der Kühlgifte scheidet angesichts der unter der Krampfschwelle liegenden Dosierung als blutzuckersteigernder Faktor mit Sicherheit aus. Man könnte aber einwenden, daß es nicht primär die Kühlgifte sind, die unmittelbar den Mechanismus der Hyperglykämie auslösen, sondern daß die Hyperglykämie erst als Sekundärerscheinung durch die Unterkühlung hervorgerufen wird. Daß Kälteeinwirkungen zu Hyperglykämie und Glykosurie führen können, ist ja aus zahlreichen Untersuchungen bekannt (vergl. die Literaturzusammenstellung bei Bang). Gegen diese Deutung der Hyperglykämie spricht aber von vornherein, daß die Hyperglykämie eine konstante Begleiterscheinung der Kühl- und Krampfgifte darstellt, während nach den Befunden von Freund und Marchand die Hyperglykämie zwar ein häufiges, keineswegs aber gesetzmäßiges Symptom der Unterkühlung bildet. So finden sich auch bei sehr stark herabgesetzter Körpertemperatur öfters normale, ja sogar hypoglykämische Blutzuckerwerte. Diese im Grunde genommen also nur lockeren Beziehungen zwischen Temperatur und Blutzuckerspiegel kommen auch in unseren Versuchen zum Ausdruck, und man kann hier beispielsweise auf die Tabellen 6, 7 und 9 verweisen, in welchen hohe Blutzuckerwerte bei normaler Temperatur

und normale Blutzuckerzahlen bei abnorm tiefen Temperaturen beobachtet werden können. Dazu kommt noch ein weiteres Moment, das wohl in überzeugender Weise für die Unabhängigkeit der Hyperglykämie von der Kühlwirkung sprechen dürfte. Nach den Untersuchungen von Masing über die Zuckermobilisierung in der überlebenden Warmblüterleber bei Abkühlung und nach der Art der Versuchsanordnung von Freund und Marchand ist es recht wahrscheinlich, daß die Hyperglykämie nach Abkühlung durch einen peripheren Reiz auf die Leberzellen zustande komme. Dagegen beruht, wie die bereits erwähnten Versuche von Tatum und unsere noch zu schildernden Untersuchungen nahelegen, der Mechanismus der Hyperglykämie bei den Kühlgiften auf einem zentralen Erregungsvorgang, dessen Wirkung auf die zuckerausschüttenden Vorgänge in den Abdominalorganen sich durch Durchschneidung des Rückenmarks oberhalb des Splanchnikusabganges bzw. unmittelbar durch Splanchnikusdurchtrennung aufheben läßt.

Es darf vielleicht hier eingeschoben werden, daß nach Freund und Marchand direkte Temperatureinflüsse auf die Leber ohne Einfluß des Nervensystems ausreichen, um die Leberzelle unmittelbar zur Zuckerausschüttung zu reizen. Diese Anschauung bedarf insofern einer Korrektur, als nach unseren Ergebnissen auch die Abkühlungshyperglykämie ihren Angriffspunkt nicht in der Leberzelle selbst, sondern in den peripheren sympathischen Nervenendigungen findet. Dafür spricht, daß die Kältehyperglykämie durch das sympathikuslähmende Ergotamin aufgehoben wird, wofür das folgende Versuchsprotokoll angeführt werden möge.

Nach der Versuchsanordnung von Freund und Marchand wurden die Kaninchen aufgebunden, und der Bauch mit Äther abgekühlt, wobei das Einatmen von Äther durch fortwährendes Fächeln zu verhüten gesucht wurde. Den Firmen Sandoz und Gehe sind wir für die Überlassung des Ergotamins in Form des Gynergens und Clavipurins zu großem Dank verpflichtet.

Versuch 11.

Kaninchen, 1500 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
9h 00′	38,5	—	Kaninchen wird gefesselt, Bauchhaut rasiert.
9h 30′	38,0	0,13	Kaninchen wird mit Äther bespritzt.
9h 50′	35,9	0,199	—
10h 20′	37,0	0,177	—

Dasselbe Kaninchen (2 Tage später).

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
5h 30′	38,4	0,129	Kaninchen wird gefesselt. 4 ccm Gynergen intravenös.
5h 45′	38,0	0,109	Kaninchen wird mit Äther bespritzt.
6h 00′	36,0	0,081	—
6h 15′	35,3	0,099	—
7h 00′	38,0	0,101	—

Auch den hyperglykämisierenden Effekt der Unterkühlung durch Wärmeentziehung liegt somit zum wesentlichen Teile ein nervöser, in den zellulären Endausläufern des Sympathicus sich abspielender peripherer Reizvorgang zugrunde.

Demgegenüber beruht die Hyperglykämie der Kühl- und Krampfgifte auf einer zentralen Erregung sympathischer Zentren. Konnte Tatum zeigen, daß nach Splanchnikotomie und ebenso bei Kombination von rechtsseitiger Nebennierenexstirpation der Anstieg des Blutzuckerspiegels nach Pikrotoxinbehandlung ausbleibt, so ergeben unsere Versuche in ganz entsprechender Weise, daß die Kühlgifthyperglykämie nach Rückenmarksdurchschneidung oberhalb des Splanchnikusabganges konstant ausbleibt, um ebenso regelmäßig bei Brustmarkdurchtrennung unterhalb des Splanchnikusaustrittes wieder aufzutreten.

Die Rückenmarksdurchschneidung geschah nach der von Pflüger empfohlenen Methode der intervertebralen Durchtrennung nach Freipräparierung der entsprechenden Proc. spinosi. Sie ist wegen der geringeren Shockwirkung mit geringeren Tierverlusten verbunden als die von Freund und Straßmann angegebene Methode der Freilegung des Rückenmarkes und Anhebung desselben vor der Durchtrennung. Die Durchschneidungsstelle wurde mit einem feinen Skalpell nochmals mehrfach durchzogen. Die oftmals besonders nach Halsmarkdurchschneidung auftretenden profusen Blutungen ließen sich durch Einbringung von Clauden in das Operationsfeld fast stets rasch beherrschen.

Aus unseren zahlreichen Versuchen seien folgende Beispiele wiedergegeben:

Versuch 12.

Kaninchen, 1500 g Gewicht. VII.—VIII. Cervicalsegment durchschnitten. Während des Versuches im Wärmeschrank bei einer Temperatur von 28—29° C.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
11^h 15′	37,1	0,12	1,2 mg Pikrotoxin = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
11^h 45′	37,2	—	—
12^h 15′	37,3	0,106	—
12^h 45′	37,5	0,104	—
1^h 30′	37,6	0,12	—
2^h 15′	37,6	0,11	—

Versuch 13.

Kaninchen, gelb, 1650 g Gewicht. III. Dorsalsegment durchschnitten. Kaninchen befindet sich während des Versuches im Wärmeschrank. Temperatur 27° C.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
7^h 15′	39,4	0,117	1,65 mg Pikrotoxin subkutan = 1 mg pro Kilogramm Tier.
7^h 45′	38,0	0,145	Polypnoe.
8^h 15′	36,9	0,124	—
9^h 15′	35,7	0,13	—
10^h 15′	35,8	0,106	Krämpfe. Exitus letalis.

Leber-Glykogen: 0,16 %. Muskel-Glykogen: 0,72 %.

Versuch 14.

Kaninchen, 1500 g Gewicht. V. Dorsalsegment durchschnitten. Während des Versuches im Wärmeschrank bei einer Temperatur von 29—30° C.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
12^h 45′	39,4	0,141	1,2 mg Pikrotoxin = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
1^h 45′	38,5	0,126	—
2^h 15′	38,0	—	—
2^h 45′	37,9	0,134	Etwas beschleunigte Atmung.
3^h 45′	38,7	0,129	—

Versuch 15.

Kaninchen, 1500 g Gewicht. VII. Dorsalsegment durchschnitten. Während des Versuches Außentemperatur 25° C.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
8^h 15′	38,0	0,13	1,2 mg Pikrotoxin subkutan = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
8^h 45′	36,9	0,13	—
9^h 15′	35,9	0,11	—
10^h 15′	35,4	0,181	—
10^h 45′	36,0	0,124	—
1^h 00′	37,4	0,11	—

Versuch 16.

Kaninchen, 1800 g Gewicht. X. Dorsalsegment durchschnitten.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
4^h 15′	40,3	0,141	1,44 mg Pikrotoxin subkutan = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
4^h 45′	39,3	—	—
5^h 15′	39,1	0,213	—
5^h 45′	38,7	0,31	—
6^h 45′	38,8	0,214	Urin: Saccharum +.
8^h 00′	39,4	0,156	—

Es geht somit aus unseren Versuchen folgendes hervor: Durchschneidet man bei Kaninchen das Rückenmark bis herab zum V. Dorsalsegment, so wird gesetzmäßig die beim normalen Kaninchen nach Pikrotoxin auftretende Hyperglykämie unterbunden. Bei Durchschneidung des Brustmarkes in Höhe von Dorsalsegment VII—VIII macht sich bereits eine deutliche, wenn auch verzögerte Hyperglykämie bemerkbar, die sich mit einem partiellen Austritt der Splanchnikusfasern oberhalb der Durchschneidungsstelle erklären dürfte. Bei Durchtrennung des Brustmarkes in Höhe von Dorsalsegment X, wo bereits der größte Teil der Splanchnikusbahnen das Rückenmark verlassen hat, tritt alsdann die Hyperglykämie nach Pikrotoxinbehandlung wie beim Normaltier in die Erscheinung. Der Pikrotoxinhyperglykämie liegt mithin ein zentraler Erregungsvorgang zugrunde.

In der folgenden Tabelle 17 sind unsere Durchschneidungsversuche in ihren Beziehungen zum Ablauf der Blutzuckerkurve nach Pikrotoxin zusammengefaßt.

Versuch 17.

Ablauf der Blutzuckerkurve nach Pikrotoxinvergiftung beim normalen Kaninchen und beim Kaninchen nach Rückenmarksdurchschneidung. 0,8 mg Pikrotoxin pro Kilogramm Kaninchen.

Zeit nach Beginn der Behandlung	Normales Kaninchen I	Normales Kaninchen II	Rückenmarksdurchschneidung in Höhe des Segments: VII.—VIII. Cervicalis	VII.—VIII. Cervicalis	VII.—VIII. Cervicalis	I—II. Thoracalis	III. Thoracalis	IV. Thoracalis	V. Thoracalis	VII.—VIII. Thoracalis	X. Thoracalis
0	0,101	1,140	0,12	0,134	0,13	0,12	0,117	0,127	0,127	0,13	0,141
1 Stunde	0,226	0,290	0,106	—	—	0,101	0,124	0,104	0,104	0,13	0,213
1½ Stunden	0,236	0,33	0,104	0,134	0,132	0,110	0,119	0,119	0,12	0,12	0,31
2 »	0,270	0,24	0,12	—	—	0,102	0,13	0,12	0,119	0,111	0,214
3 »	0,249	0,206	0,11	0,131	0,131	0,104	0,106	0,097	0,112	0,181	0,186

Der prinzipiell gleiche Befund ergibt sich bei der Akonitin- und Veratrinhyperglykämie, die gleichfalls zentral ausgelöst wird. Auch hier wird der zentrale Erregungsmechanismus über die Splanchnikusbahnen der Peripherie übermittelt. Wir führen folgende Versuchsbeispiele an:

Versuch 18.

Kaninchen, gelbbraun, 1750 g Gewicht. Halsmark bei Cervicalis VI durchschnitten. Wärmeschrank bei 28 ° C.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
2h 00′	37,8	0,124	Subkutan pro Kilogramm Tier 0,06 mg Akonitin in weinsaurer Lösung.
3h 00′	37,9	0,130	Salivation, Schwindel.
4h 00′	37,6	0,127	—
5h 00′	37,8	0,124	—

Versuch 19.

Kaninchen, graubraun, 1500 g Gewicht. Halsmark bei Cervicalis VII durchschnitten; Wärmeschrank bei 27—28° C.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
10h 30′	36,6	0,099	Subkutan pro Kilogramm Tier 0,07 mg Akonitin in weinsaurer Lösung.
11h 00′	36,7	—	—
11h 30′	36,8	0,099	Geringe Salivation, Ruhe.
12h 00′	36,9	—	—
12h 30′	37,0	0,099	—
1h 00′	37,1	—	—
1h 30′	37,1	0,095	—
2h 00′	37,2	—	—

Versuch 20.

Kaninchen, weiß-bunt, 1500 g Gewicht. Brustmark bei Thoracalis II durchschnitten. Außentemperatur etwa 27—28° C.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
9^h 45′	38,2	0,139	Subkutan pro Kilogramm Tier 0,07 mg Akonitin in weinsaurer Lösung.
11^h 00′	37,4	0,152	Speichelfluß.
11^h 30′	36,8	0,136	—
12^h 00′	36,3	—	—
12^h 30′	36,1	0,129	—
1^h 15′	35,8	—	Erholt.
5^h 00′	38,0	0,124	Völlig munter.

Versuch 21.

Kaninchen, graubraun, 1700 g Gewicht. Brustmark bei Thoracalis XII durchschnitten. Außentemperatur etwa 27° C.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
12^h 30′	39,5	0,138	Subkutan pro Kilogramm Tier 0,07 mg Akonitin in weinsaurer Lösung.
1^h 30′	38,4	0,170	Speichelfluß.
2^h 30′	37,9	—	Schwäche.
3^h 15′	37,4	0,212	—
6^h 00′	38,8	0,124	Tier erholt.

In Tabelle 22 sind die Versuche 18—21 einschließlich der zugehörigen Kontrollversuche am normalen Kaninchen im Hinblick auf den Ablauf der Blutzuckerkuren kurz zusammengestellt.

Versuch 22.

Ablauf der Blutzuckerkurve nach Akonitinvergiftung beim normalen Kaninchen und beim Kaninchen nach Rückenmarksdurchschneidung. 0,07 mg Akonitin pro Kilogramm Kaninchen.

Zeit nach Beginn der Behandlung	Normales Kaninchen	Rückenmarksdurchschneidung in Höhe des Segments			
		VI. Cervicalis	VII. Cervicalis	II. Thoracalis	XII. Thoracalis
0	0,133	0,124	0,099	0,139	0,138
1 Stunde	0,137	0,130	0,099	0,152	0,170
2 Stunden	0,176	0,127	0,099	0,136	0,242
3 »	0,204	0,124	0,095	0,129	0,212

Die beim normalen Kaninchen auftretende Akonitin-Hyperglykämie bleibt konstant aus, wenn man die Rückenmarksbahnen oberhalb des Splanchnikusabganges durchschneidet. Dementsprechend vermag die Brustmarkdurchschneidung in Höhe von Thoracalis XII die Akonitinhyperglykämie nicht mehr zu verhindern, da mit dem Abgange der Splanchnikusfasern oberhalb der Durchtrennung des Rückenmarkes die zur Hyperglykämie führenden zentralen Impulse auf ihren völlig erhaltenen sympathischen Bahnen den peripheren Erfolgsorganen zufließen.

Die folgende Tabelle 23 gibt eine Übersicht über die in gleicher Weise ausgeführten Versuche am Veratrin-Kaninchen (10 mg Veratrin pro Kilogramm mit der Schlundsonde).

Versuch 23.

Zeit nach Beginn der Behandlung	Normales Kaninchen	Rückenmarksdurchschneidung in Höhe des Segments		
		V. Cervicalis	VII. Cervicalis	V. Thoracalis
0	0,124	0,117	0,123	0,113
1 Stunde	0,195	0,124	0,120	0,120
2 Stunden	0,184	0,119	0,119	0,124
3 »	0,140	0,123	0,121	0,129
5 »	0,127	—	—	—

Die Durchschneidung des Rückenmarkes oberhalb des Splanchnikusaustrittes verhindert somit auch bei der Veratrinvergiftung das Zustandekommen der Hyperglykämie, die hiernach sich mithin gleichfalls als zentral ausgelöst erweist.

Zeigen die geschilderten Versuche, daß die Hyperglykämie bei den Kühl- und Krampfgiften durch einen zentralen Erregungsvorgang zustandekommt, der durch Rückenmarksbahnen über die Splanchnikusfasern (Tatum) den Abdominalorganen, insbesondere wohl den Nebennieren (vgl. Tatum und Shimidzu) zugeleitet wird, so wird der sympathische Charakter dieser Hyperglykämie auch durch die folgenden Ergebnisse gesichert. Den Untersuchungen von Miculicich verdanken wir die Feststellungen, daß Ergotamin neben seinen sonstigen lähmenden Eigenschaften auf die fördernden sympathischen Innervationsvorgänge auch die durch Reizung des sympathischen Nervensystems ausgelösten Hyperglykämien zu verhindern vermag. So wird sowohl die peripher ausgelöste Adrenalinhyperglykämie, wie die sicherlich größtenteils zentral hervorgerufene Diuretinhyperglyk-

ämie (Pollak, siehe dort auch Literatur) durch gleichzeitige Ergotamingaben aufgehoben. In gleicher Weise gelang es uns durch gleichzeitige Einspritzung von Ergotamin — wir benutzten in der Regel das weinsaure Ergotamin (Gynergen Sandoz) — stets, die Hyperglykämie nach Pikrotoxin und den andern Krampfgiften zu koupieren. Als Beispiele seien folgende Versuche wiedergegeben:

Versuch 24.

Kaninchen, schwarz, 2100 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
10h 19′	39,0	0,12	3 ccm Gynergen intravenös = 3 mg Ergotamin.
10h 30′	38,9	0,108	1,68 mg Pikrotoxin subkutan = 0,8 pro Kilogramm Tier.
11h 00′	38,5	0,12	—
11h 30′	38,0	0,14	—
12h 00′	37,6	0,124	—
12h 30′	37,9	0,115	—
1h 00′	37,7	0,105	—
2h 00′	38,0	0,1	—
5h 00′	38,5	0,13	—

Versuch 25.

Kaninchen, 1370 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
7h 30′	39,9	0,15	4 ccm Gynergen intravenös + 0,69 mg Akonitin = 0,05 mg pro Kilogramm Tier.
8h 30′	40,0	0,15	—
10h 30′	38,2	0,14	—
11h 30′	38,7	0,124	—

Im Gegensatz zur Piqûre, Diuretin- und Coffeinhyperglykämie ist die Hyperglykämie der Kühl- und Krampfgifte nicht notwendigerweise an eine reichliche Füllung der Glykogendepots in der Leber gebunden (vgl. Pollak, Nishi, Jarisch u. a.). So kommt nach unseren Ergebnissen die Pikrotoxinhyperglykämie auch bei Kaninchen zustande, bei welchen durch mehrtägiges Hungern im Verein mit einer dreitägigen Phloridzinbehandlung von täglich 0,25 mg Phloridzin subkutan eine hochgradige Glykogenverarmung der Leber her-

beigeführt ist. Es bestehen hier somit ähnliche Verhältnisse wie bei der Hyperglykämie durch Adrenalin.

Wir führen einen entsprechenden Versuch in der folgenden Tabelle 26 an.

Versuch 26.

Kaninchen, grau. 5 Tage lang gehungert, 3 Tage je 0,25 mg Phloridzin. subkutan. Am Tage des Versuches 1600 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in °C	Blutzucker in %	Bemerkungen
7h 45′	38,3	0,12	1,3 mg Pikrotoxin = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
8h 15′	37,3	0,15	—
8h 45′	37,1	0,21	—
9h 15′	36,9	0,234	—
9h 45′	37,3	0,209	—
10h 15′	37,6	0,154	—
10h 45′	38,2	0,13	—

Mit diesen Feststellungen von dem sympathischen zentralen Mechanismus der Hyperglykämie verlieren die Kühl- und Krampfgifte den ihnen bisher zugeschriebenen einheitlichen Charakter als reine zentral parasympatische Erregungsgifte (vgl. Grünwald). Man wird daher angesichts des hier stattfindenden Synergismus von zentralen parasympathischen und sympathischen Erregungsvorgängen auch bezüglich der parasympathischen Natur des Temperatursturzes im Sinne von H. H. Meyer vorläufig recht zurückhaltend sein müssen.

III. Über den Mechanismus des Temperatursturzes bei den Kühl- und Krampfgiften.

Im Hinblick auf die im vorangehenden Abschnitt geschilderten Befunde der Reizung sympathischer Zuckerzentren dürfte es für eine Analyse des Temperatursturzes bei den bulbären Kühlgiften zweckmäßig sein, die vorläufig noch hypothetischen Vorstellungen über ein sympathisches Wärmzentrum und parasympathisches Kühlzentrum außer Betracht zu lassen. Wir möchten die von uns im folgenden experimentell bearbeitete Frage nach dem Wesen der Unterkühlung kurz dahin formulieren, ob neben Störungen der physikalischen Wärmeregulation auch Störungen der chemischen Wärmeregulation sich am Temperatursturz der Kühlgifte beteiligen, und ob es sich hierbei um einen zentral oder peripher ausgelösten bzw. kombinierten Vorgang handelt.

Wer die Entwicklung dieser Frage in der Literatur verfolgt, wird bemerkenswerterweise gerade in den Harnackschen Arbeiten ein widerspruchsvolles unklares Bild vorfinden. Während in der Mehrzahl der Arbeiten seiner Schule die Unterkühlung z. B. bei der Pikrotoxin- und Santoninvergiftung in erster Linie als Ausdruck eines zentralen Hemmungsmechanismus auf die wärmebildenden Erfolgsorgane aufgefaßt wird, hinter dem die Vorgänge einer gesteigerten Wärmeabgabe an Bedeutung erheblich zurücktreten, wird in den letzten experimentellen Beiträgen mit Damm und Starke der Temperatursturz bei der Santoninvergiftung im wesentlichen als Folge einer gesteigerten physikalischen Wärmeentladung gedeutet, die sich in der Hauptsache auf dem Wege der Tachypnoe und einer starken Injektion der Ohrgefäße vollzieht.

Wohl diskutiert Harnack bei der Kühlwirkung des Santonins auch die Frage, ob die Steigerung der Wärmeabgabe die einzige Ursache der temperaturerniedrigenden Wirkung sei, und ob das Gift nicht zugleich auch die Fähigkeit des Organismus zur wirksamen chemischen Gegenregulation beeinträchtigt, wohl findet er auch bei der Santoninvergiftung eine Verminderung der Wärmeproduktion, doch erscheint diese ihm zu gering, um daraus die temperaturerniedrigende Wirkung zu erklären. Wesentlich anders sind demgegenüber auch in den letzten Arbeiten Harnacks die Ergebnisse der Kalorimetrie und der Respirationsanalyse bei der Pikrotoxinvergiftung. Trotz mancher nicht übereinstimmender Einzelbefunde gewähren seine Resultate doch hier den sicheren Schluß, daß die temperaturerniedrigende Wirkung des Pikrotoxins entsprechend den zuerst vertretenen Anschauungen der Harnackschen Schule weniger auf einer Steigerung der Wärmeabgabe als auf einer Verminderung der Wärmebildung beruhen dürfte.

Eine Diskussion der mehr als zwei Jahrzehnte zurückliegenden Wärmebilanzversuche Harnacks erübrigt sich wohl im Hinblick auf die unzulängliche Technik, weil die als Maßstab für die Wärmeproduktion ausschließlich herangezogene Bestimmung der CO_2-Ausscheidung ohne gleichzeitige Bestimmung des verbrauchten Sauerstoffes zu keinen entscheidenden Rückschlüssen berechtigt, weil ferner die Tachypnoe und allgemeine Unruhe des vergifteten, in Krampfbereitschaft, bzw. in Krämpfen befindlichen Tieres von unberechenbarem Einfluß auf die CO_2-Spannung der Exspirationsluft ist. Dazu kommt weiter, daß die Harnackschen Analysen sich ausschließlich auf die erste Stunde der Vergiftung beschränken, wo zwar schon eine Unterkühlung sichtbar wird, wo aber der bei der Kühlwirkung im

einzelnen beteiligte Faktorenkomplex noch nicht gleichmäßig zur Ausprägung gelangt zu sein braucht. Sicherlich schreitet im Verlaufe der nächsten Stunden die Unterkühlung noch erheblich weiter fort, und es ist durchaus im Bereich der Möglichkeit, daß im Beginn der Vergiftung die Wärmeabgabe bei noch erhaltener chemischer Gegenregulation überwiegt und erst in einer späteren Vergiftungsphase eine Hemmung der Wärmeproduktion immer mehr in den Vordergrund tritt. Hierfür wäre bis zu einem gewissen Grade die in den Harnackschen Protokollen ausdrücklich vermerkte, aber nicht näher beachtete Feststellung zu verwerten, daß die im Beginn der Santoninvergiftung auftretende stärkere Injektion der Ohrgefäße später einer zunehmenden Vasokonstriktion weicht und trotzdem die Temperatur noch weiter abfällt (vgl. z. B. Versuche 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12). Berücksichtigt man schließlich noch, daß nach den Untersuchungen von Freund und Grafe jede Vergrößerung der Wärmeabgabe bei intakter chemischer Wärmeregulation von einer beträchtlichen regulatorischen Stoffwechselsteigerung um 40—100 % beantwortet wird, so bedeutet im Grunde genommen die Feststellung Harnacks selbst einer mäßigen Verringerung der Wärmeproduktion bei der Santoninvergiftung in letzter Linie doch eine erhebliche Beeinträchtigung der wärmebildenden chemischen Prozesse.

Unsere eigenen experimentellen Erfahrungen über den Mechanismus des Temperatursturzes bei den Kühl- und Krampfgiften erstrecken sich auf die Vergiftungsbilder nach Pikrotoxin und Akonitin, daneben auch auf die Veratrinvergiftung, bei der jedoch die Kühlwirkung in Übereinstimmung mit Hashimoto in der Regel erheblich geringer ausgeprägt erscheint. Sicherlich spielt hier bei dem Zustandekommen des Temperatursturzes eine Wärmeentladung durch eine Steigerung der physikalischen Wärmeregulation eine gewisse Rolle. Man darf hier insbesondere auf die stark beschleunigte Atmung verweisen. Sehr auffallend ist, daß das angeblich wichtigste Mittel der physikalischen Wärmeregulation bei Kaninchen, die Dilatation der Ohrgefäße (Rahel Plaut), nur selten, und wenn überhaupt, nur in geringem Grade bei Pikrotoxin in Aktion tritt; oft sahen wir uns wegen hochgradiger Konstriktion der Ohrgefäße sogar genötigt, die Blutproben zur Zuckerbestimmung durch Herzpunktion zu gewinnen. Schon diese grob klinische Beobachtung weist darauf hin, daß die Temperatursenkung nach Pikrotoxin nicht allein durch vermehrte Wärmeabgabe zustandekommen dürfte.

Um die Frage zu klären, in welcher Weise sich Störungen der physikalischen und chemischen Wärmeregulation an der Unterkühlung

beteiligen, haben wir die folgenden Versuche im Wärmeschrank bei 28—29° C ablaufen lassen. Spielt bei der temperaturerniedrigenden Wirkung des Pikrotoxins eine Erhöhung der Wärmeabgabe eine maßgebende Rolle, so war bei der Verhinderung bzw. Verringerung dieser Wärmeabgabe zu erwarten, daß die Kühlwirkung überhaupt nicht oder in erheblich geringerem Maße eintreten würde. Nicht selten gelingt es doch sogar normalen Kaninchen bei diesen Temperaturen nicht, infolge der Beschränkung der Wärmeabgabe ihre normale Körpertemperatur zu bewahren, so daß es zu einer Überhitzung bis zu Temperaturen über 40° kommt. Die Konstanz der Innentemperatur des Kastens wurde vor Beginn des Versuches sorgfältig festgestellt, mindestens 1 Stunde vor Beginn der Pikrotoxinvergiftung befanden sich bereits die Versuchstiere in dem zur Wärmekonstanz eingestellten Kasten. Hierbei ergaben sich die folgenden Befunde:

Versuch 27.

Kaninchen, silbergrau, 1500 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
12h 00′	39,3	—	Tier kommt in den Wärmeschrank. Temperatur 29° C.
5h 00′	40,3	0,14	1,2 mg Pikrotoxin subkutan = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
5h 30′	39,6	—	—
6h 00′	38,7	0,296	Tachypnoe.
6h 30′	38,4	—	—
7h 00′	38,6	0,25	—
8h 00′	39,8	0,174	—

Versuch 28.

Kaninchen, schwarz, 1680 g Gewicht.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
3h 00′	39,1	0,14	Kaninchen kommt in den Brutschrank. Temperatur 28° C.
4h 00′	39,7	0,141	1,34 mg Pikrotoxin = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
5h 00′	39,0	0,178	Tachypnoe.
5h 30′	38,6	0.232	—
6h 00′	38,0	0,28	—
6h 30′	38,2	0,247	—
7h 00′	38,5	0,202	—
8h 00′	38,9	0,17	—
9h 00′	39,5	0,13	—

Versuch 29.

Kaninchen, 1500 g Gewicht. Wird während des Versuchs im Wärmeschrank bei einer Temperatur von 29° C gehalten.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %
$7^h 15'$	38,5	0,13	$2^h 00'$	38,8	0,28
$12^h 15'$	40,3 [1])	0,15	$2^h 15'$	38,6	—
$12^h 45'$	38,9	0,195	$3^h 00'$	39,1	0,186
$1^h 15'$	38,9	0,24	$5^h 00'$	40,3	0,144
$1^h 45'$	39,1	—			

1) Erhält um $12^h 15'$ 1,5 mg Pikrotoxin subkutan = 1 mg pro Kilogramm Tier.

Trotzdem es infolge der erhöhten Umgebungstemperatur im Thermostaten teilweise zu einer Wärmestauung bei den Kaninchen kommt (40,3° C bei Versuch 27 und 29), gelingt es doch durch Pikrotoxin ein deutliches Absinken der Körperwärme zu erzielen. So sinkt in Versuch 27 die Temperatur des überhitzten Tieres um 1,9° C, in Versuch 28 und 29 um 1,7° C ab. Das sind Temperaturverminderungen, die bei den zum Teil schon vorher überhitzten Tieren kaum anders als durch eine Verminderung der Wärmeproduktion erklärlich sind. Es ergibt sich somit schon bei dieser einfachen Versuchsanordnung, daß bei dem Temperatursturz nach Pikrotoxinvergiftung eine in ihrem Mechanismus noch näher zu definierende Beeinträchtigung der wärmebildenden Prozesse und damit der chemischen Wärmeregulation eine wesentliche Rolle spielen muß, daß also eine Steigerung der Wärmeabgabe nicht die alleinige bzw. maßgebende Ursache für die Temperaturerniedrigung darstellen kann. Ähnliches gilt auch für die Akonitin- und Veratrinvergiftung. Auch hier ließ sich feststellen, daß ein Temperaturabfall bei der hart an der Überhitzungsgrenze liegenden Außentemperatur von 27—28° C gleichfalls zustandekommt.

Zur weiteren Analyse des Mechanismus des Temperatursturzes bei den Kühl- und Krampfgiften wurden die gleich zu schildernden Versuche unter folgenden Erwägungen ausgeführt: Nach unseren früher mitgeteilten Untersuchungen über den Einfluß des Insulins auf die Wärmeregulation, dessen temperaturherabsetzende Wirkung auch nach Halsmarkdurchschneidung, also auch nach Unterbrechung der Nervenbahnen für die chemische Regulation zustandekommt, lag es an sich im Bereich der Möglichkeit, daß auch die in ihrer klinischen Symptomatologie ähnlichen Kühl- und Krampfgifte auch peripher direkt an den Zellen der Organe der chemischen Wärmebildung angreifen

und die Stoffwechselprozesse so beeinflussen, daß Temperatursturz eintritt. Läge also mit anderen Worten dem Temperatursturz bei diesen Giften zum wesentlichen Teile eine periphere Hemmung oder Lähmung der wärmebildenden Prozesse in den Erfolgsorganen zugrunde, so konnte bei einer Durchschneidung der Rückenmarksbahnen der chemischen Wärmeregulation mit einer Unterdrückung der Unterkühlung nicht gerechnet werden. Handelt es sich dagegen bei dem Temperatursturz der Kühlgifte um einen im Wärmeregulationszentrum sich abspielenden Hemmungsvorgang oder, wie H. H. Meyer in bestimmterer Form anzunehmen geneigt ist, um einen Reizzustand eines selbständigen Kühlzentrums, das, abgesehen von einer Steigerung der physikalischen Wärmeabgabe, die wärmebildenden Vorgänge in den Erfolgsorganen der chemischen Wärmeregulation herabzusetzen vermag, dann müssen Bahnen zur Peripherie verlaufen, deren Zerstörung zu einer Aufhebung des Temperatursturzes nach Injektion dieser Bulbärgifte führen muß.

Zur Entscheidung dieser Fragen haben wir den Einfluß der Rückenmarksdurchschneidung auf den Temperatursturz systematisch beim Pikrotoxin-, Akonitin- und Veratrinkaninchen bei einer Umgebungstemperatur zwischen 27—28° C verfolgt. Bei Halsmarkdurchschneidung wurde vor Beginn der eigentlichen Versuche, die 1—2 Tage nach erfolgter Operation vorgenommen wurden, die Poikilothermie der operierten Tiere festgestellt. Wiederum wurde mit den Vergiftungen erst begonnen, sobald die Temperatur der operierten Tiere sich im Wärmschrank über mehrere Stunden konstant hielt. Bezüglich der Nachbehandlung der Tiere verweisen wir auf die Ausführungen von Freund und Straßmann. Wir führen folgende Versuchsprotokolle als Beispiele an:

Versuch 30.

Kaninchen, 1500 g Gewicht. VI.—VII. Cervicalsegment durchschnitten. Tier ist poikilotherm. Wird während des Versuches im Wärmschrank bei einer Temperatur von 29° C gehalten.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
2h 45′	37,8	0,124	1,2 mg Pikrotoxin subkutan = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
3h 15′	37,6	—	Leichte Tachypnoe.
3h 45′	37,5	0,117	—
4h 15′	37,6	—	—
4h 45′	37,9	0,108	—

Versuch 31.

Kaninchen, 1150 g Gewicht. VII.—VIII. Halssegment durchschnitten. Tier ist poikilotherm. Wird während des Versuches im Wärmeschrank bei einer Temperatur von 29° C gehalten.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
9^h 00′	38,5	0,141	1,15 mg Pikrotoxin subkutan = 1 mg pro Kilogramm Tier.
9^h 30′	38,7	—	Tachypnoe.
10^h 00′	38,8	0,134	—
10^h 30′	38,8	—	—
11^h 00′	38,9	0,131	—

Versuch 32.

Kaninchen, 1150 g Gewicht. Halsmarkdurchschneidung in Höhe des VII. bis VIII. Cervicalsegmentes. Tier ist poikilotherm. Wird während des Versuches im Wärmeschrank bei einer Temperatur von 28° C gehalten.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
5^h 00′	39,6	0,13	2 mg Pikrotoxin = 1,72 mg pro Kilogramm Tier.
5^h 30′	39,5	—	Tachypnoe.
6^h 00′	39,4	0,132	—
6^h 30′	39,6	0,131	Krämpfe. Exitus letalis.

Versuch 33.

Kaninchen, 1800 g Gewicht. I.—II. Dorsalsegment durchschnitten. Tier wird während des Versuches im Wärmeschrank bei einer Temperatur von 28° C gehalten.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
9^h 41′	40,1	0,12	1,64 mg Pikrotoxin subkutan = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
10^h 15′	39,2	—	—
10^h 45′	38,5	0,101	—
11^h 15′	38,0	—	—
11^h 45′	37,8	0,102	—
1^h 00′	38,2	—	—

Versuch 34.

Kaninchen, 1600 g Gewicht. IV. Dorsalsegment durchschnitten. Tier wird während des Versuches im Wärmeschrank bei einer Temperatur von 27° C gehalten.

Zeit	Temperatur in ° C	Blutzucker in %	Bemerkungen
4^h 00′	39,7	0,127	1,3 mg Pikrotoxin subkutan = 0,8 mg pro Kilogramm Tier.
4^h 30′	39,5	—	—
5^h 00′	38,8	0,104	Tachypnoe.
5^h 30′	38,4	0,12	—
6^h 00′	37,7	0,119	—
7^h 00′	38,5	0,12	—
7^h 30′	39,3	0,097	—

Es geht aus den angeführten Beispielen hervor, daß der im Wärmeschrank bei 27—28° C bei erheblicher Beschränkung der physikalischen Wärmeregulation noch auftretende Temperatursturz nach Pikrotoxin ausbleibt, wenn man das Halsmark bis herab zum VII.—VIII. Cervicalsegment durchschneidet. Er tritt wieder auf, wenn man nur wenig tiefer das Rückenmark in Höhe des II. Dorsalsegmentes und tiefer unterbricht. Die folgenden tabellarisch zusammengefaßten Ergebnisse bei der Pikrotoxinvergiftung mögen die hier sich ergebenden Beziehungen übersichtlich veranschaulichen:

Versuch 35.

Ablauf der Temperaturkurve nach Pikrotoxinvergiftung beim normalen Kaninchen und beim Kaninchen nach Rückenmarksdurchschneidung. Außentemperatur im Thermostaten 27—28° C. 0,8 mg Pikrotoxin pro Kilogramm Kaninchen.

Zeit nach Beginn der Behandlung	Normales Kaninchen			Rückenmarksdurchschneidung in Höhe des Segments								
	I	II	III	VI.–VII. Cervicalis	VII.–VIII. Cervicalis	VII.–VIII. Cervicalis	VII.–VIII. Cervicalis	I.–II. Thoracalis	IV. Thoracalis	V. Thoracalis	VII. Thoracalis	X. Thoracalis
0	38,7	39,7	40,3	37,8	38,5	39,6	37,8	40,1	39,7	39,4	38,0	40,3
½ Stunde	38,2	—	39,6	37,6	37,7	39,5	37,6	39,2	39,5	—	36,9	39,3
1 »	37,6	39,0	38,7	37,5	38,8	39,4	37,5	38,5	38,8	38,5	35,9	39,1
1½ Stunden	37,3	38,6	38,4	37,6	38,8	39,6	37,6	38,0	38,4	38,0	—	38,7
2 »	37,4	38,0	38,6	37,9	38,9	39,5	37,9	37,8	37,7	37,9	35,4	38,8
Temperatursturz nach 2 Stunden	1,3	1,7	1,7	Kein Temperaturabfall				2,3	2	1,5	2,6	1,5

Der bei einer Dosis von 0,8 mg Pikrotoxin pro Kilogramm und mehr beim normalen Kaninchen auftretende Temperatursturz erreicht sein Maximum nach 2 Stunden und schwankt nach diesem Zeitintervall zwischen 1,3—1,7°. Durchschneidet man das Brustmark vom II.—III. Thorakalsegment abwärts, so tritt, wie die Tabelle 35 demonstriert, gleichfalls die Kühlwirkung des Pikrotoxins, zum Teil sogar noch ausgeprägter wie bei den Normaltieren in die Erscheinung. Durchschneidet man dagegen das Halsmark bis zum VII. und VIII. Cervicalsegment, so unterbleibt der Temperaturabfall, und die so operierten Tiere bewahren ungefähr ihre Ausgangstemperatur wie zu Beginn des Versuches. Prinzipiell das gleiche gilt in entsprechender Weise für den Temperatursturz nach Akonitinvergiftung. Unsere Ergebnisse veranschaulicht Tabelle 36.

Versuch 36.

Ablauf der Temperaturkurve nach Akonitinvergiftung beim Kaninchen nach Halsmark- und Brustdurchschneidung. Außentemperatur 27—28° C. 0,06—0,07 mg Akonitin pro Kilogramm Kaninchen.

Zeit nach Beginn der Behandlung	Halsmarkdurchschneidung in Höhe des Segments		Brustmarkdurchschneidung in Höhe des Segments	
	VI. Cervicalis	VII. Cervicalis	II. Thoracalis	XII. Thoracalis
0	37,8	36,6	38,2	39,5
1 Stunde	37,9	36,7	37,4	38,4
2 Stunden	37,6	36,9	36,3	37,9
3 »	37,8	37,1	35,8	37,4
	Kein Temperaturabfall		2,4	2,1

Auch aus diesen Versuchen ist ersichtlich, daß bei den Tieren, denen wir das Mark in der Höhe von C_6—C_7 durchschnitten haben, der Temperatursturz nach Akonitinvergiftung ausbleibt, während die nur wenig tiefer erfolgende Markdurchtrennung in Höhe von Thoracalis II bereits das Zustandekommen der Unterkühlung nicht mehr verhindert. Entsprechende Befunde erhielten wir auch bei der Veratrinvergiftung, bei welcher allerdings in Übereinstimmung mit Hashimoto die Kühlwirkung erheblich geringer ausgeprägt ist.

Mit diesen Feststellungen gelangen wir unserer Ansicht nach zu klareren Vorstellungen über den Mechanismus des Temperatursturzes bei den bulbären Kühl- und Krampfgiften: Da die Durchschneidung des Halsmarkes bis herab zum untersten Cervicalsegment den Temperaturabfall nach Pikrotoxin, Akonitin und Veratrin aufhebt, so folgt hieraus, daß die Kühlwirkung der temperaturerniedrigenden Krampfgifte ebenso wie die Reizerscheinungen im Gebiet des Para-

sympathicus und die zentral ausgelöste sympathische Hyperglykämie auf einem zentralen Vorgang beruht, der mit der Unterbrechung im Halsmark nicht mehr zu den peripheren Erfolgsorganen fortgeleitet werden kann. Diese Kühlwirkung kann nicht, wie Harnack und seine Schüler in ihren letzten Arbeiten anzunehmen geneigt waren, zum erheblicheren Teile auf eine gesteigerte Wärmeabgabe zurückgeführt werden, sondern muß, entsprechend den zuerst von Harnack vertretenen Anschauungen, in beträchtlichem Umfange auch mit einer zentral bedingten Verminderung der chemischen Wärmeproduktion zusammenhängen. Dafür spricht vor allem, daß der Temperatursturz auch auftritt, wenn man die physikalische Wärmeabgabe durch den Aufenthalt der Tiere im Thermostaten bei 27—29° C stark einschränkt, und ganz besonders die Feststellung, daß der Temperatursturz ausbleibt, wenn mit der Durchtrennung des Halsmarkes zugleich auch die Bahnen der chemischen Wärmeregulation unterbrochen werden.

Da die Durchschneidung des Brustmarkes in Höhe des II. Dorsalsegmentes den Temperaturabfall nach Pikrotoxin, Veratrin, Akonitin nicht aufzuhalten vermag, so folgt hieraus weiter, daß die zum Kühleffekt führenden zentralen Impulse auf Rückenmarksbahnen fortgeleitet werden, welche zwischen VII. und VIII. Cervicalsegment und II. Dorsalsegment aus dem Rückenmark austreten. Der Schnitt durch das Rückenmark unterhalb des II. Dorsalsegmentes trifft mithin nicht mehr das Fasersystem, das die Verbindung zwischen dem zentralen Reizvorgang und den hierdurch ausgelösten, zur Unterkühlung führenden peripheren Stoffwechselprozessen herstellt.

Mit diesen Befunden glauben wir den experimentellen Nachweis für die Existenz temperaturdämpfender Rückenmarksbahnen erbracht zu haben, auf welchen zentrale Erregungsvorgänge im Sinne einer Hemmung der exothermischen Stoffwechselprozesse den Erfolgsorganen der chemischen Wärmeproduktion übermittelt werden. Da diese Bahnen aus dem unteren Halsmark austreten und damit allem Anscheine nach mit den von Freund und Strassmann beschriebenen Bahnen der chemischen Wärmeregulation verlaufen, so darf man wohl daraus schließen, daß sie genau so wie die stoffwechselsteigernden Impulse der chemischen Regulation auch ihr Zentrum in den wärmeregulierenden Apparaten des Zwischenhirns besitzen. Ob man diese Bahnen im Sinne der H. H. Meyerschen Anschauungen von der Selbständigkeit eines Kühlzentrums als Kühlbahnen oder zurückhaltend als Leitungsbahnen stoffwechselhemmender zentraler Erregungsvorgänge auffassen will, die im Rahmen des Wärmeregulationssystems

vorläufig nicht selbständig gesondert werden dürfen, ist vielleicht weniger ein sachlicher als ein Unterschied der Namengebung. Es darf in diesem Streite um die Existenz von Kühlzentren und Wärmzentren, von sogenannten »Kühlbahnen« und stoffwechselsteigernde Impulse vermittelnden »Wärmbahnen« nicht übersehen werden, daß auch nach Freund unter den Bahnen der chemischen Regulation sowohl stoffwechselsteigernde wie stoffwechselhemmende zusammengefaßt werden. Es wird unter dieser Vorstellung überhaupt erst verständlich, daß das poikilotherme, leicht überhitzbare, halsmarkdurchschnittene Tier dem chemischen Grundgesetz folgt, nach welchem die chemischen Reaktionen durch steigende Temperatur beschleunigt werden, während beim normalen Warmblüter unter Durchbrechung des van t'Hoffschen Gesetzes mit steigender Außentemperatur der Stoffwechsel absinkt, also gehemmt wird. Die experimentellen Befunde Freund und Grafes über die Steigerung des Eiweißumsatzes nach Halsmarkdurchschneidung sind gleichfalls ein Beweis für die Existenz zentraler stoffwechselhemmender Reize, ohne daß aber hieraus Schlußfolgerungen über eine antagonistische, sympathisch und parasympathisch versorgte Zweiheit des wärmeregulierenden Zentralapparates notwendigerweise abgeleitet werden müssen.

Unabhängig von diesem Streit mit seinen vielleicht nur scheinbaren Gegensätzlichkeiten über den Bau des Wärmezentrums sind unsere geschilderten Versuche über den zentralen Mechanismus der Temperaturerniedrigung bei den Kühl- und Krampfgiften ein besonders charakteristischer Beweis für eine zentrale Bremsung des Stoffwechsels. Mehr wie bisher wird daher auch die Klinik damit rechnen müssen, daß das komplexe Phänomen der Untertemperatur nicht bloß wie beim Kollaps ein Lähmungsvorgang der wärmeregulierenden Zentren darzustellen braucht, sondern auch ein zentraler Erregungsvorgang stoffwechselhemmender Teilfunktionen innerhalb des wärmeregulierenden Zentralapparates sein kann.

IV. Über den Einfluß der Kühlgifte auf den Eiweißumsatz.

Von Freund und Grafe ist gezeigt worden, daß nach Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation durch Halsmarkdurchschneidung ein hochgradiger Anstieg der Stickstoffausscheidung im Urin auftritt, der bis zu 400% der Normalzahlen für die Tageswerte betragen kann. Das gleiche ist nach Freund der Fall, wenn man auf chemischem Wege nach dem Vorgange von Gottlieb durch große Morphium- oder Antipyringaben, bzw. durch kombinierte Behandlung mit beiden Mitteln eine Lähmung der Wärmeregulation herbeiführt.

Wie verhält sich nun der Eiweißstoffwechsel bei Tieren, die mit einem der erwähnten Kühlgifte behandelt sind? Ist, wie im vorangehenden gezeigt worden ist, der Mechanismus des Temperatursturzes bei den Kühlgiften ein prinzipiell anderer, als bei den Untertemperaturen nach operativer oder toxischer Ausschaltung der Wärmezentren, so war damit zu rechnen, daß diese Wesensverschiedenheiten sich auch durch Unterschiede der Stickstoffausfuhr im Urin ausprägen würden. Dies ist auch nach unseren Untersuchungen in der Tat insofern der Fall, als der Temperatursturz z. B. nach Pikrotoxin nicht mit einer gesteigerten Stickstoffausfuhr im Urin einhergeht. Tabelle 37 gibt aus drei gleichsinnigen Versuchen ein Beispiel wieder.

Versuch 37.

Vorversuch am unbehandelten Tier und eigentlicher Versuch bei Pikrotoxinvergiftung sind an dem gleichen Hungerkaninchen mit einem Intervall von 14 Tagen ausgeführt. Der Urin von je 12 Stunden wurde unter sorgfältiger Auspressung der Blase gesammelt, die zweite 12 Stunden-Periode diente im Hauptversuch als eigentliche Versuchsperiode, innerhalb welcher das Kaninchen 4 mal die bewährte, zur Unterkühlung führende Dosis von 0,8 mg Pikrotoxin pro Kilogramm subkutan erhielt. So wurde während dieses Zeitraumes durch diese protrahierte Behandlung eine lang sich hinziehende Untertemperatur des Tieres erzielt. Zu Beginn jeder 12 Stunden-Periode erhielt das Kaninchen zur Erzielung größerer Urinmengen je 20 ccm physiologische Kochsalzlösung subkutan. Weitere Einzelheiten sind aus der Zusammenstellung ersichtlich.

Vorversuch: Hungerkaninchen, 1350 g Gewicht

Datum	Tageszeit	Urinmenge in ccm	N-Ausscheidung in g
19.—20. XII. 1924	8^h 00′ p. m.	—	—
	8^h 00′ a. m.	25	0,429
20. XII. 1924	8^h 00′ a. m.	—	—
	8^h 00′ p. m.	35	0,406
20.—21. XII. 1924	8^h 00′ p. m.	—	—
	8^h 00′ a. m.	35	0,374

Hungerkaninchen, 1300 g Gewicht. Pikrotoxinbehandlung

Datum	Tageszeit	Urinmenge in ccm	N-Ausscheidung in g	Bemerkungen
3.—4. I. 1925	8^h 00′ p. m.	—	—	—
	8^h 00′ a. m.	35	0,346	—
4. I. 1925	8^h 00′ a. m.	—	—	4 mal 1,08 mg Pikrotoxin subkutan.
	8^h 00′ p. m.	45	0,342	
4.—5. I. 1925	8^h 00′ p. m.	—	—	—
	8^h 00′ a. m.	15	0,406	—

Vor Beginn des Versuches hungerte das Kaninchen bereits 12 Stunden.

In der Vorperiode beträgt die N-Ausfuhr im Urin 0,346 g N, in der sich anschließenden Pikrotoxin-Periode 0,342 g N. Da in dieser Versuchsperiode die Diurese gegenüber der Vorperiode sogar erhöht ist, so können die erhaltenen nicht vermehrten N-Werte nicht etwa mit einer verringerten Ausschwemmung in Zusammenhang gebracht werden. Im Gegensatz zu der stark vermehrten Stickstoffausscheidung bei der Unterkühlung durch Lähmung der wärmereguliernden Zentralapparate ist die N-Ausfuhr bei der Untertemperatur nach Vergiftung mit den bulbären Kühlgiften entsprechend dem wesensverschiedenen Entstehungsmechanismus des Temperatursturzes demnach nicht gesteigert.

Zusammenfassung.

1. Trotz der mannigfachen Ähnlichkeiten, die das klinische Symptomenbild der akuten Insulinvergiftung mit dem der Kühl- und Krampfgifte von Harnack aufweist, ist der Wirkungsmechanismus prinzipiell verschieden. Im Gegensatz zur Hypoglykämie der akuten Insulinvergiftung kommt es bei den bulbären Kühlgiften zu einer markanten Hyperglykämie, ebenso ist der Entstehungsmechanismus des Temperatursturzes bei den Harnackschen Kühlgiften ganz anders als bei der Insulinvergiftung zu erklären.

2. Die nach Pikrotoxin, Akonitin und Veratrin auftretende Hyperglykämie beruht auf einer zentralen Erregung sympathischer Zentren. Sie bleibt nach Rückenmarksdurchschneidung oberhalb des Splanchnikusabganges konstant aus, um ebenso regelmäßig bei Brustmarkdurchtrennung unterhalb des Splanchnikusaustrittes wieder zu erscheinen. Für die sympathische Natur dieser Hyperglykämien spricht weiter, daß sie durch das sympathikuslähmende Ergotamin unterdrückt werden können. Die Hyperglykämie der Kühlgifte ist nicht wie bei der Piqûre und anderen zentralen Hyperglykämien an gefüllte Glykogendepots gebunden, sondern kommt auch analog der Adrenalinhyperglykämie beim Phloridzin-Hungertier zustande.

3. Mit dem Nachweis der zentral-sympathischen Genese der Hyperglykämie bei den Kühlgiften können die bulbären Kühl- und Krampfgifte nicht mehr wie bisher als reine zentral-parasympathische Erregungsgifte angesehen werden.

4. Für die Kühlwirkung des Pikrotoxins, Akonitins und Veratrins ist neben einer gesteigerten Wärmeabgabe eine Verminderung der Wärmebildung von maßgebendem Einfluß.

5. Der auf einer Beeinträchtigung der exothermen Stoffwechselprozesse in den Erfolgsorganen beruhende Temperatursturz wird durch

einen zentralen Erregungsvorgang ausgelöst, der auf Rückenmarksbahnen fortgeleitet wird, welche zwischen dem VII. und VIII. Cervicalsegment und I.—II. Dorsalsegment aus dem Rückenmark austreten. Der Temperatursturz der bulbären Krampfgifte bleibt also aus, wenn man das Halsmark bis herab zum VII. und VIII. Cervicalsegment durchschneidet, und er tritt wieder auf, wenn man das Rückenmark in Höhe des II. Thoracalsegmentes und tiefer unterbricht. Mit diesen Befunden dürfte zugleich die Existenz temperaturdämpfender stoffwechselhemmender Rückenmarksbahnen bewiesen sein, auf welchen zentrale Hemmungsreize den Erfolgsorganen der chemischen Wärmeregulation zugetragen werden. Diese Hemmungsbahnen oder Kühlbahnen im Sinne von H. H. Meyer laufen zusammen mit den von Freund und Strassmann beschriebenen Bahnen der chemischen Wärmeregulation.

6. Im Gegensatz zu der stark vermehrten N-Ausscheidung bei der Unterkühlung infolge Lähmung des Wärmezentrums ist die N-Ausfuhr während der Unterkühlung durch Pikrotoxinvergiftung entsprechend dem verschiedenen Entstehungsmechanismus des Temperatursturzes nicht erhöht.

7. Die Hyperglykämie durch Kälteeinwirkung wird durch Ergotamin aufgehoben. Das spricht dafür, daß der Angriffspunkt des Kältereizes nicht so sehr unmittelbar in der Zelle als in den sympathischen Nervenausläufern liegt.

Literatur.

Aronsohn und Sachs, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 37. S. 232. — Barbour, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 1. — Bornstein und Vogel, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 118, S. 1; Bd. 122, S. 274; Bd. 126, S. 56. — Citron und Leschke, Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therapie 1913, Bd. 14, S. 379. — Dresel und Zemmin, Biochem. Zeitschr. Bd. 139. — H. Freund, Über Wärmeregulation und Fieber. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1922, Bd. 22, S. 77. — Freund und Marchand, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73. — Freund und Strassmann, Ebenda Bd. 69, S. 12. — Freund, Ebenda Bd. 88, S. 216. — Grossmann und Sandor, Wien. Arch. f. inn. Med. 1923, Bd. 5, S. 419. — Grünwald, Arch. f. exp. Phathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 249. — Harnack und Meyer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24, S. 374. — Harnack und Hochheim, Ebenda Bd. 25, S. 16. — Harnack und Zuntz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 38, S. 397. — Harnack und Schwegmann, Ebenda Bd. 40, S. 151. — Harnack, Dam und Starke, Ebenda 1901, Bd. 45, S. 272. — Harnack, Ebenda Bd. 49, S. 157. — Hashimoto, Ebenda Bd. 78, S. 394. — Isenschmid und Krehl, Ebenda Bd. 70, S. 109. — Isenschmid und Schnitzler, Ebenda Bd. 76. — Krehl, Pathologische Physiologie 1923, 11. Aufl. — Krehl, Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl-Marchand 1924, Teil IV, Bd. 1, S. 1. — Licht, Diskussionsbem. Vaterl.

Gesellschaft Breslau. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 34, S. 1556. — Masing, Arch. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 69, S. 431. — Miculicich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 128 und Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 10. — Naunyn und Quincke, Reichert u. Du Bois' Archiv 1869, S. 174 u. 521 und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18, S. 49. — R. Plaut, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1924, Bd. 205, S. 51. — Plaut und Wilbrand, Zeitschr. f. Biol. 1922, Bd. 74, S. 191. — Pollack, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1923, S. 386. — Rosenthal, Licht und Freund, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 103, S. 17. — Rosenthal, Vortrag i. d. Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur, Med. Sekt. Breslau. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 34, S. 1556. — Shimidzu, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 103, S. 52. — Tatum, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 1923, Nr. 20. — Toenissen, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1923.

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg und Köln.

Über die Entgiftungspaarungen im Organismus.

Von

J. Schüller[1]).

(Unter Mitarbeit von S. Mori [Japan] und E. Krahé.)

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 3. II. 1925.)

Die Veränderungen körperfremder Substanzen im Organismus interessieren nach der konstitutionschemischen Seite in erster Linie den physiologischen Chemiker, sind daneben aber auch Objekt pharmakologischer Forschung, insofern dieser chemische Umbau vielfach einhergeht mit einer weitgehenden Entgiftung der eingeführten Körper. Solche Entgiftungen sind besonders das durchgängige Charakteristikum der sogenannten »Paarungen« z. B. mit Schwefelsäure, Glukuronsäure, Glykokoll, Glutaminsäure, Ornithin, Cystein u. a. So ist z. B. Phenolschwefelsäure selbst in Dosen von 30—40 g nicht mehr toxisch[2]), Kampferglukuronsäure erzeugt keine Krämpfe mehr, Phloridzinglukuronsäure[3]) keine Glukusorie mehr beim Kaninchen, und Hippursäure[4]), Salizylursäure[5]) und analoge Kuppelungsprodukte mit Gly-

1) Die wesentlichen Ergebnisse wurden gelegentlich der Naturforscherversammlung 1922, Leipzig, in der Sitzung der »Deutschen pharmakologischen Gesellschaft« vorgetragen (s. Verhandlungsbericht 1922). Die Veröffentlichung hat sich aus äußeren Gründen bis jetzt verzögert.

2) Rabuteau, zitiert nach Ehrlich, Therapeut. Monatsh. 1887.

3) J. Schüller, Zeitschr. f. Biol. 1911, Bd. 56, S. 274.

4) Dakin, Journ. of biol. chem. 1909, Bd. 5, S. 413.

5) Abderhalden, Biochem. Hdl. Bd. 1, 2. Hälfte, S. 1260.

kokoll werden in viel höherer Dosis vertragen als die ungekuppelten Säuren; während z. B. Phenylpropionsäure mit 0,8 g pro Kilogramm tödlich wirkt, ist Phenylpropionylglykokoll in doppelter Dosis ohne Effekt (Dakin).

Vom pharmakologischen Standpunkte aus entsteht so die Frage, ob dieser allen Beispielen gemeinsame, biologische Vorgang der Entgiftung zurückgeführt werden kann auf eine gemeinsame Änderung der physikalischen oder chemischen Eigenheiten der betreffenden Ausgangskörper.

Beziehungen zur Lipoidlöslichkeit: Dieser gesuchte gemeinsame Faktor kann nichts Konstitutionschemisches sein bei Körpern, die so ganz verschiedenen Klassen angehören. Dagegen ist den Paarlingen: Schwefelsäure, Glukuronsäure, Glykokoll, Glutaminsäure, Ornithin, Cystein usw. etwas Physikalisch-Chemisches gemeinsam: Es sind alles Körper, die bei großer Löslichkeit in Wasser, praktisch unlöslich in »lipoiden« Lösungsmitteln sind, wie Äther u. a., so daß sie aus wässeriger Lösung mit derartigen Mitteln nicht mehr ausgeschüttelt werden können, der Teilungskoeffizient Äther/Wasser also äußerst klein ist.

Im Gegensatz dazu sind die meisten der oben genannten Paarlinge exquisit lipoidlöslich, z. B. die Phenole, die Kampfergruppe, Brombenzol, Benzoesäuren und andere aromatische Säuren.

Werden nun diese lipoidlöslichen Gifte gekuppelt mit den vorher genannten lipoidunlöslichen Komponenten, so büßt auch das jetzt entstehende Gesamtmolekül seine Lipoidlöslichkeit mehr oder weniger vollkommen ein: So können Phenolschwefelsäure, Phenolglukuronsäure, Kampferglukuronsäure, Merkaptursäure und ähnliches mit Äther als »lipoider« Phase kaum mehr ausgeschüttelt werden. In dem Gesamtmolekül beherrscht eben die am wenigsten lipoidlösliche Komponente, nicht die bestlipoidlösliche die Eindringungsgeschwindigkeit in die lipoide Phase, in loser Analogie zu dem bekannten Prinzip, daß der langsamste, nicht der schnellste Gaul einer Batterie das Tempo bestimmt[1]).

Der wesentlichste Effekt der Paarung ist demnach eine Änderung der Verteilung der Substanz im Organismus, indem aus lipoidlöslichen, cytotropen, giftigen Substanzen lipoidunlösliche »humorotrope«, ungiftige werden.

---

1) Auch der Übergang von Pyridin in quaternäres Methyl-Pyridinium (His, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 22, S. 254), von Nikotinsäure in Trigonellin (Ackermann, Zeitschr. f. Biol. 1913, Bd. 59, S. 18) geht mit völligem Verlust der Lipoidlöslichkeit einher.

Leicht lipoidlöslich	Lipoidunlöslich	Schwer lipoidlöslich bzw. unlöslich
I. Phenol	H_2SO_4 →	Phenolschwefelsäure
II. Kampfer	Glukuronsäure →	Kampferglukuronsäure
III. Brombenzol	Cystein →	Merkaptursäure
IV. Benzoesäure	Glykokoll →	Hippursäure

Dieses Prinzip gilt nun auch weitgehend für den oben unter IV angeführten Typus der Glykokollkuppelung. Einen Fingerzeig in dieser Richtung gibt schon das bekannte Trennungsverfahren der Benzoesäure von Hippursäure mit Äther-Petroläther, wobei die Benzoesäure in Lösung bleibt, während die Hippursäure als weniger »lipoidlöslicher Körper« als erster auskrystallisiert. Noch deutlicher wird der Unterschied beim Vergleich der Verteilungskoeffizienten: So wurde gefunden für Benzoesäure (0,2 % mit gleichem Volum Äther geschüttelt), ein Teilungskoeffizient Äther/Wasser von etwa 14, dagegen für Hippursäure unter denselben Bedingungen nur etwa 0,25. Also auch hier hat durch die Kuppelung mit Glykokoll eine Verschiebung des Verteilungskoeffizienten im Sinne der »Humorotropie« um das 40—50fache stattgefunden.

Nun kreist aber bei der im allgemeinen als neutral anzunehmenden Reaktion im Organismus nicht die freie Benzoesäure, sondern das neutralisierte Benzoat in Blut und Gewebe. Als Neutralsalze sind aber diese Benzoate praktisch sowieso schon als lipoidunlöslich anzusehen, und eine Kuppelung mit Glykokoll ist demnach von dem hier eingenommenen Standpunkte aus zunächst nicht recht verständlich. Das gilt aber nur, solange eben überall wirklich neutrale Reaktion herrscht. Wird irgendwo im oder am Organismus die Reaktion auch nur schwach sauer, so ist damit prinzipiell die Möglichkeit für das Entstehen der freien lipoidlöslichen Säure gegeben. Diese Möglichkeit liegt beim Fleischfresser besonders in der Niere mit ihrem sauren Harn vor, und demnach wird man auch hier in erster Linie die Abwehrreaktion des Organismus, d. h. die Kuppelung mit Glykokoll erwarten dürfen. So erscheint in diesem Zusammenhang die Feststellung von Schmiedeberg, daß gerade die Niere der Ort der Hippursäuresynthese ist, besonders interessant[1]).

1) Von Überlegungen dieser Art ausgehend, sind Versuche begonnen worden, ob der Umfang der Hippursäuresynthese sich als abhängig erweisen läßt von der Alkalität bzw. Azidität des Harnes. Andeutungen in dieser Richtung finden sich schon in den Arbeiten von Jaffé.

Wie leicht in der Tat aus Na-Benzoat die Benzoesäure in Freiheit gesetzt wird, auch von sogenannten schwachen Säuren wie CO_2 einfach durch Massenwirkung, dafür gibt folgender Modellversuch einen Anhaltspunkt: Eine wässerige Lösung von Na-Benzoat 1:500 wird mit gleichem Volum Äther überschichtet, mit einem kräftigen CO_2-Strom durchperlt und während 30 Minuten lang häufig geschüttelt mit dem Effekt, daß etwa 33% des ursprünglich in der wässerigen Phase befindlichen Benzoates als freie Benzoesäure in die ätherische Phase übergeht nach dem Schema

$$C_6H_5 \cdot CO_2Na + CO_2 \underset{\longleftarrow}{\overset{\longrightarrow}{\pm H_2O}} C_6H_5CO_2H + CO_3NaH.$$

In dem schließlich eingetretenen Gleichgewicht verhält sich danach der benzoesaure Anteil im Äther zu dem im Wasser wie 1:2. Die Bestimmung kann dabei entweder durch Titration der freien Benzoesäure im Äther oder des parallel mit der Benzoesäure gebildeten Bikarbonats in der wässerigen Phase erfolgen.

Im Gegensatz dazu liefert nun der Parallelversuch mit Hippursäure ein fast gänzlich negatives Resultat: Na-Hippurat 1:500 mit CO_2 und Äther in derselben Art wie vorstehend behandelt, läßt höchstens Spuren freier Hippursäure in den Äther übergehen, als Ausdruck der völligen Umkehr der Verteilung infolge der Kuppelung. Da nun aber Hippursäure eine wesentlich stärkere Säure ist als Benzoesäure, ist gegen diesen Versuch der Einwand denkbar, daß bei dieser stärkeren Säure die Massenwirkung der schwachen CO_2 nicht genügend zur Geltung kommen kann und deshalb auch kein Übergang in den Äther stattfindet. Dieser Einwand erledigt sich jedoch durch einen entsprechenden Versuch mit der noch stärker sauren o-Chlorbenzoesäure, deren Affinitätskonstante etwa 6 mal größer als Hippursäure ist: Es gehen nämlich aus einer Na-Chlorbenzoatlösung 1%ig bei analoger CO_2-Ätherbehandlung noch etwa 8% als freie Säure in den Äther über. Wenn demnach in dem dem biologischen Objekt nachgebildeten Modellversuch eine völlige Umkehr der Verteilung von der lipoiden Phase zur wässerigen Phase statthat, so hat das seinen Grund nicht in der Aziditätssteigerung der Benzoesäure zur Hippursäure, sondern in der Kuppelung mit dem lipoidunlöslichen Glykokoll.

Weiter: Wenn in der Tat die Umwandlung von lipoidlöslichen, leicht zellpermeierenden Säuren in lipoidunlöslichen Säuren das Wesentliche bei den Entgiftungspaarungen mit Glykokoll (Glutaminsäure, Orinithin) darstellt, so ist zu erwarten, daß nicht alle aroma-

tischen Säuren im Organismus gekuppelt werden, sondern im allgemeinen nur die leicht lipoidlöslichen mit hohem Teilungskoeffizienten. Das scheint tatsächlich zuzutreffen. Zwar liegt eine systematische Untersuchung verschiedener aromatischer Säuren nach diesen Gesichtspunkten noch nicht vor; sie müßte unter möglichst gleichen Versuchsverhältnissen zunächst an ein und derselben Tierklasse durchgeführt werden, was besonders nach der quantitativen Seite sehr viel Zeit beanspruchen würde. Jedoch finden sich in der Literatur zerstreut sehr viele diesbezügliche Angaben, die auch jetzt schon einen weitgehenden Überblick gestatten. In der folgenden Tabelle 1 sind die aromatischen Säuren geordnet nach der Größe der Teilungskoeffizienten Öl/Wasser, soweit eine solche Bestimmung schon vorliegt[1]. Bei dieser Anordnung erscheint nun der Unterschied in bezug auf die Kuppelungstendenz zwischen den leicht lipoidlöslichen Säuren am Anfang der Tabelle und den schwer lipoidlöslichen am Ende der Tabelle ganz unverkennbar: Alle konstitutionellen Faktoren, die bekanntermaßen die Lipoidlöslichkeit herabdrücken, vermindern auch die Paarungstendenz, z. B. Anhäufung von OH-Gruppen in den Dioxy- und Trioxysäuren, von Carboxylgruppen wie in den Phtalsäuren, oder von Sulfosäuregruppen; ebenso aber auch umgekehrt: Wird z. B. p-Oxybenzoesäure durch Methylieren der OH-Gruppe übergeführt in die Anissäure $CH_3 \cdot O \cdot C_6H_5 \cdot CO_2H$, so steigt (nach bekannten Analogien) die Lipoidlöslichkeit und parallel damit auch die Paarungstendenz (s. Tabelle 1). Es erscheint jedoch nicht angezeigt, mangels absolut vergleichbarer Daten jetzt schon über diese allgemeine Regelmäßigkeit hinaus eingehender auf die einzelnen Gruppen einzugehen, dafür sind die Versuche von den verschiedenen Forschern unter zu verschiedenen Bedingungen angestellt. Nur auf eines sei jetzt schon eingegangen: Von den drei isomeren Nitrobenzoesäuren sind Kuppelungsprodukte mit Glykokoll nur bei der m- und p-Säure aufgefunden; von der Orthosäure ist nach dem übereinstimmenden Bericht mehrerer Forscher keine Glykokollverbindung aufzufinden. Diese auffallende Differenz im Verhalten der Ortho- und der p-Säure führte zu der Frage, ob sie nicht ebenfalls ihre Erklärung in der Verschiedenheit der Teilungskoeffizienten finden könnten. So wurden 1%ige Lösungen der beiden isomeren Na-Salze mit Äther unter CO_2-Durchleitung nach obigem Verfahren behandelt

1) Boeseken und Watermann, Koninkl. Akad. Wetenschappen Amsterdam 1912, S. 608. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. II., 1914, Bd. 42, S. 639. S. auch Höber, Physikal. Chemie d. Zelle S. 581.

Tabelle 1.

	Teilungs-koeffizient Öl/Wasser	Paarung im Organismus mit Glykokoll	Demar-kations-strom
o-Brombenzoesäure[1]		+	+
m-Brombenzoesäure		+	+
p-Brombenzoesäure		+	+
o-Chlorbenzoesäure[2]		+	+
m-Chlorbenzoesäure		+	+
p-Chlorbenzoesäure		+	+
o-Nitrobenzoesäure[3]		—	—
m-Nitrobenzoesäure		+	+
p-Nitrobenzoesäure		+	+
Mesitylensäure[4]		+	+
Cuminsäure[5]		+	+
o-Toluylsäure[6]	40	+	+
m-Toluylsäure	29	+	+
p-Toluylsäure	21	+	+
Benzoesäure	13	+	+
Anissäure[7]	12	+	+
Salizylsäure[8]	11	+	+
Guaiacolkarbonsäure	3	—	+
Resorcylsäure (2 · 4 Dioxy)	1	—	—
Brenzkatechin-o-Karbonsäure (2 · 3 Dioxy)		—	—
p-Oxybenzoesäure[9]	0,6	— (+)	—
m-Oxybenzoesäure[10]	0,4	—	—
Gentisinsäure[11] (2 · 5 Dioxy)	0,3	—	—
Protokatechusäure[12] (3 · 4 Dioxy)	0,05	—	—
Gallussäure[13] (3 · 4 · 5 Trioxy)	0,02	—	—
o-Phtalsäure[14]	0,01	—	—
Benzolsulfosäure	0,00	—	—
Phenolsulfosäure	0,00	—	—
Salizylsulfosäure[15]	0,00	—	—

+ = Kuppelt im Organismus mit Glykokoll, erzeugt starken Demarkationsstrom.
— = Keine Paarung mit Glykokoll, erzeugt keinen Demarkationsstrom.

mit dem Resultat, daß bei der Orthoverbindung etwa 3 % der Gesamtsalze als freie Säure im Äther erscheint, während bei der p-Verbindung etwa 24 %. Die p-Nitrobenzoesäure hat somit eine hohe Eindringungstendenz in die ätherische Phase, die o-Nitrobenzoesäure unter diesen Bedingungen eine sehr geringe, womit das Verhalten im Organismus sich vollkommen deckt.

1—15) Literatur s. am Schluß der Arbeit.

Dieselben Regelmäßigkeiten zeigen sich nun auch bei den fettaromatischen Säuren der Tabelle 2.

Tabelle 2.

	Paarung im Organismus mit Glykokoll	Demarkationsstrom
Tolylessigsäure[1]	+	
Phenylessigsäure	+	+
o-, m-, p-Oxyphenylessigsäure[2]	—	
2 · 5 Dioxyphenylessigsäure[3] (Homogentisinsäure)	—	
p-Chlorphenylessigsäure[4]	+	
p-Chlorphenylmilchsäure[4]	—	
Mandelsäure[5]	—	—
p-Oxymandelsäure[6]	—	
p-Oxyphenylglyoxylsäure[6]	—	
Zimtsäure[7]	+	+
Phenylpropionsäure[7]	+	+
p-Oxyphenylpropionsäure[8]	—	—
Phenylmilchsäure[9]	—	
p-Oxyphenylmilchsäure[10]	—	+
Phenylglyzerinsäure[11]	—	+
Phenyl-β-Oxyvaleriansäure[11]	—	

+ = Paart sich im Organismus mit Glykokoll, erzeugt starken Demarkationsstrom.
— = Keine Kuppelung mit Glykokoll, unveränderte Ausscheidung, erzeugt keinen Demarkationsstrom.

Eintritt von Chlor- oder Methylgruppen, welche die Lipoidlöslichkeit bekanntlich nicht erniedrigen, meistens sogar erhöhen, läßt, wie die Tabelle zeigt, die Kuppelungstendenz unverändert bestehen. Dagegen OH-Gruppen im Kern oder der Seitenkette, welche die Wasserlöslichkeit bedeutend erhöhen bei gleichzeitigem Herabdrücken der Lipoidlöslichkeit, vernichten zugleich jegliche Paarungstendenz, die betreffenden Säuren werden unverändert ausgeschieden. Besonders lehrreich ist hier der Vergleich zwischen Phenylessigsäure und Mandelsäure, sowie zwischen Zimtsäure und Phenylmilchsäure bzw. Phenylglyzerinsäure. Bei diesen Säuren wurde (nach der beschriebenen CO_2-Äthermethode in 1%ige Lösung der Na-Salze) in orientierendem Versuch die Prozentzahl der in Äther erscheinenden freien Säure bestimmt

1—11) Literatur s. am Schluß der Arbeit.

für Phenylessigsäure	zu etwa	20,0 %
» Mandelsäure	» »	2,5 »
» Zimtsäure	» »	55,0 »
» Phenylglyzerinsäure	» »	1,8 »

und entsprechend diesen Verteilungszahlen werden jeweils die ersteren Säuren gepaart und die letzteren ungepaart ausgeschieden!

An Hand des hier entwickelten Prinzips läßt sich somit eine erste Ordnung in die scheinbare Regellosigkeit der Paarungen bringen, die bei den einen Säuren eintreten, bei nahe verwandten scheinbar regellos ausbleiben. Maßgebend und entscheidend für den Eintritt der Paarung ist demnach, soweit man jetzt sehen kann, nicht die chemische Konstitution der verschiedenen Säuren als solche, sondern nur indirekt, und zwar insoweit als hiervon zunächst die physikalisch-chemische Eigenschaft der Säure, ihre Verteilung im Organismus, abhängig ist. Zwischen chemische Konstitution und biologische Wirkung (Auslösen des Kuppelungsvorganges) schiebt sich also auch hier, wie in vielen anderen Fällen*), etwas Physikalisch-Chemisches, die Verteilung auf Grund verschiedener Löslichkeiten: Die Konstitution ist ultima causa, die physikalisch-chemische Eigenschaft proxima causa der Wirkung.

Die bisher besprochenen Säuren sind alle einfache Benzolabkömmlinge. Außer diesen sind jedoch noch Kuppelungen mit Glykokoll bei einigen anderen, zum Teil heterozyklischen Säuren beobachtet, die in Tabelle 3 zusammengestellt sind. Wie weit auch

Tabelle 3.

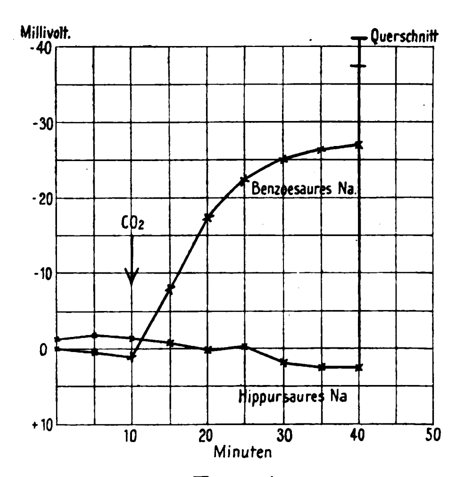
	Paarung im Organismus mit Glykokoll
α-Naphtholsäure[1] . . .	+ —
β-Naphtholsäure	— +
Brenzschleimsäure[2] . .	+
Furfurakrylsäure	+
α-Pikolinsäure[3]	+
Nikotinsäure[4]	+
α-Chinolinkarbonsäure[5]	+
β-Chinolinkarbonsäure[6]	—
Kynurensäure	—
Indolessigsäure[7] . . .	+
Thiophensäure[8] . . .	+
α-Pyrrolkarbonsäure[9] .	—

*) Siehe z. B. Schüller, Warum verhindern die Lokalanästhetika die Coffeinstarre des Muskels? Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1925, Bd. 105, S. 224.

1—9) Literatur s. am Schluß der Arbeit.

diese Klasse von Säuren sich den oben entwickelten Paarungsregeln einfügen läßt, ist mangels eingehender Löslichkeitsversuche noch nicht definitiv zu beantworten. Immerhin muß auffallen, daß z. B. α-Naphtholsäure zwar beim Hund, nicht aber beim Kaninchen mit Glykokoll gekuppelt wird und die β-Säure sich genau umgekehrt verhalten soll; und vor allem, daß auch die stickstoffhaltigen Säuren, wie Nikotinsäure, α-Chinolinkarbonsäure, Indolessigsäure, die vermutlich einen sehr niedrigen Verteilungskoeffizient haben dürften, ebenfalls mit Glykokoll gepaart werden.

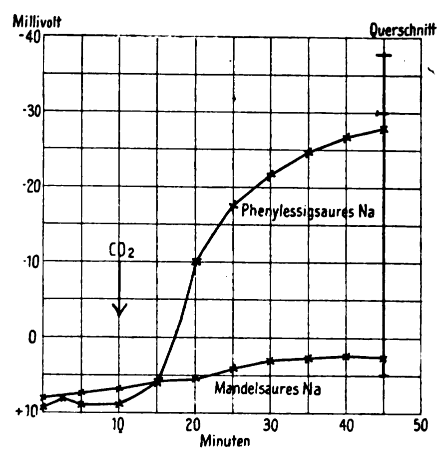
Beziehungen zur Demarkationsstromentwicklung: Im vorstehenden wurde versucht, die Paarungstendenz aromatischer Säuren mit Glykokoll in Zusammenhang zu bringen mit ihrer Permeierfähigkeit in die Zellen, wofür die Verteilung der Säuren in dem leblosen Modell Lipoid/Wasser als annäherndes Maß diente. Um auch an einem lebendigen Modell einen Indikator für die Größe der Permeierfähigkeit und Cytotropie zu haben, wurde der Muskeldemarkationsstrom herangezogen. Als Ausgangspunkt diente dabei die Beobachtung, daß die Neutralsalze der aromatischen Säuren — entsprechend ihrer praktischen Unlöslichkeit in Lipoiden — am Muskel keinen toxischen Demarkationsstrom erzeugen, dagegen die freien Säuren, wenn sie aus den Salzen durch CO_2 in Freiheit gesetzt werden, um so stärker wirken je lipoidlöslicher sie sind. Nach diesem Prinzip wurde nun eine sehr große Anzahl von Säuren untersucht, worüber an anderer Stelle im



Kurve 1.

einzelnen berichtet werden soll. Hier sei nur an einigen typischen Kurven das Wesentliche veranschaulicht: Kurve 1 und 2.

Der starke Demarkationsstrom im Beispiel Benzoesäure und das gänzliche Fehlen einer Potentialdifferenz im Beispiel der Hippursäure



Kurve 2.

entspricht vollkommen dem hohen bzw. enorm niedrigen Verteilungsgleichgewicht im Äther-CO_2-Versuch von S. 267. Genau dasselbe gilt mutatis mutandis auch z. B. für das Paar Phenylessigsäure — Mandelsäure (s. S. 272), Beispiele, die sich beliebig vermehren ließen. Im übrigen sei auf die zusammenfassende Tabelle 1 und 2 verwiesen, die den weitgehenden Parallelismus sinnfällig demonstriert, der zwischen der Lipoidlöslichkeit, ihrer Permeirfähigkeit gemessen am Demarkationsstrom, und ihrer Paarungstendenz mit Glykokoll im Organismus besteht.

Literatur zu Tabelle 1.

1. Hildebrandt, H. B. Bd. 3, S. 367. Preusse, H. S. Bd. 5, S. 57 (81). — 2. Hildebrandt, H. B. Bd. 3, S. 365 (02). — 3. Jaffé, H. S. Bd. 2, S. 47. Cohn, H. S. Bd. 17, S. 285. Sieber, Smirnow. Maly, Jahresber. 1874, Bd. 89. Monatsschr. f. Chem. Bd. 8, S. 88. — 4. Nencki, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 1, S. 420. — 5. Jacobsen, B. B. Bd. 12, S. 1512. — 6. Liebigs Ann. Bd. 250, S. 376 (88) und Bd. 98, S. 360. — 7. Maly, 1886, Bd. 80. Liebigs Ann. Bd. 142, S. 348. — 8. Devrient, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90, S. 242. Mosso, Ebenda Bd. 26, S. 267. Dagegen Hanzlick, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 10, S. 461. Dakin, Journ. of biol. chem. Bd. 8, S. 24. — 9. Baumann und Herter, H. S. Bd. 1, S. 259. Schotten, H. S. Bd. 7, S. 28. Salkowski, H. S. Bd. 7, S. 166. Dakin, Journ. of biol. chem. Bd. 8, S. 11. — 10. Baumann und Herter, H. S. Bd. 1, S. 260. — 11. Neubauer und Falta, H. S. Bd. 42, S. 92. Likatscheff, H. S. Bd. 21, S. 422. — 12. Baumann, H. S. Bd. 1, S. 263. Maly, Bd. 27, S. 109. — 13. H. S. Bd. 1, S. 256. — 14. Pribram, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 372. Pohl, B. Z., Bd. 16, S. 68. Porscher, B. Z. Bd. 14, S. 351. — 15. Nencki, Opera II, S. 142.

Literatur zu Tabelle 2.

1. Frommherz und Hermanns, H. S. Bd. 89, S. 116. — 2. Blum, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 297. Flatow, H. S. Bd. 64, S. 377. Salkowski, H. S., Bd. 7, S. 171. Schotten, H. S. Bd. 7, S. 25. Guggenheim, B. Z. Bd. 72, S. 328. Laidlaw und Ewins, Journ. of physiol. Bd. 12, S. 78. — 3. Embden, H. S. Bd. 18, S. 326. Wolkow und Baumann, H. S. Bd. 15, S. 284. — 4. Friedmann und Maase, B. Z. Bd. 27, S. 99. — 5. Knoop, H. B. Bd. 6, S. 154. — 6. Ellinger und Kotake, H. S. Bd. 65, S. 412. — 7. Dakin, Journ. of biol. chem. Bd. 5, S. 415. — 8. Salkowski, H. S. Bd. 7, S. 174. Baumann, H. S. Bd. 4, S. 309. Dagegen Schotten, H. S. Bd. 7, S. 25. — 9. Dakin, Journ. of biol. chem. Bd. 6, S. 213. Suwa, H. S. Bd. 72, S. 127. — 10. Kotake, H. S. Bd. 65, S. 400 und Bd. 69, S. 413. Suwa, H. S. Bd. 72, S. 121. — 11. Dakin, Journ. of biol. chem. Bd. 6, S. 242.

Literatur zu Tabelle 3.

1. Cohn, H. S. Bd. 18, S. 112. — 2. Jaffé und Cohn, B. B. Bd. 20, S. 2311 und Bd. 21, S. 3461. — 3. Cohn, H. S. Bd. 18, S. 112. — 4. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. Bd. 59, S. 18. — 5. Ellinger und Matsuoka, H. S. Bd. 109, S. 267. — 6. Homer, Journ. of biol. chem. Bd. 17, S. 509. — 7. Ewins und Laidlaw, Biochem. Journ. Bd. 7, S. 20. — 8. Cohn, H. S. Bd. 17, S. 284. — 9. Ginsberg, Dissertation. Königsberg 1890.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der kgl. ungar. Elisabeth-Universität Pécs.

Untersuchungen über den Mechanismus der Insulinwirkung.

Von

G. Mansfeld und E. Geiger.

(Eingegangen am 31. I. 1925.)

I. Einleitung.

Eine Klärung des Angriffspunktes der Insulinwirkung ist derzeit noch nicht erzielt worden. Namentlich steht die Frage offen, ob das Insulin die Zuckerverbrennung in den Zellen zu steigern vermag, oder ob die bekannten Erscheinungen der Insulinwirkung als Folge einer indirekten, den Zuckerstoffwechsel des ganzen Organismus umstimmenden Wirkung sei. Die Entscheidung dieser Frage wäre natürlich für die Erkenntnis der diabetischen Stoffwechselstörung, ob Minderverbrauch oder Mehrproduktion von Zucker die primäre Störung im diabetischen Organismus darstellt, von großer Bedeutung. Die Untersuchung der Insulinwirkung am ganzen Tier vermag diese Streitfrage kaum zu entscheiden, und es fehlt auch nicht an Untersuchungen, welche — um die Verhältnisse möglichst einfach und übersichtlich zu gestalten — an isolierten Organen oder noch einfacheren Systemen den Mechanismus der Insulinwirkung zu klären suchten. Soweit uns die Literatur bekannt ist, wurde die Frage, ob Insulin den Zuckerverbrauch isolierter Organe, also direkt in der Zelle, zu steigern vermag — mit einziger Ausnahme der Ahlgreenschen Versuche[1] —, an Organen normaler, also nicht diabetischer Tiere, untersucht. Es ist keineswegs zu verwundern, daß die meisten Forscher, um die Wirkung des Insulins näher zu erkennen, zunächst jene interessanten Erscheinungen zu ergründen suchten, welche am normalen Tier nach Verabreichung von Insulin auftreten. Es erscheint uns aber recht fraglich, ob diese Erforschung der pharmakologischen Insulinwirkung, die ohne Zweifel Interesse beansprucht, ein

1) G. Ahlgreen, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1923, Bd. 44, S. 167.

richtiges Bild der physiologischen Wirkung zu geben vermag, und ob es berechtigt ist, aus derartigen Untersuchungen Schlüsse zu ziehen bezüglich jener Wirkung des Insulins, welche im normalen Getriebe des Organismus die diabetische Störung des Stoffwechsels hintanhält, und ob es andererseits richtig ist, aus den Insulinwirkungen, wie wir sie an normalen Tieren sehen, auf das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung zu schließen. Schon die Erfahrung, daß kleine Reste des Pankreas, also offenbar Spuren des Insulins genügen, um den Diabetes zu hindern, muß uns zur Vorsicht mahnen und zur Frage drängen, ob wir bei den Insulinversuchen am normalen Tier nicht ganz andere (vielleicht schwer toxische) Wirkungen beobachten, als für das inkretorisch produzierte Insulin charakteristisch sind. Daß diese Bedenken Berechtigung haben, zeigen die Erfahrungen, welche die Physiologie des Adrenalins gezeitigt hat. In ganz analoger Weise glaubte man aus den wohlbekannten pharmakologischen Wirkungen des Adrenalins auf seine physiologische Rolle schließen zu dürfen, während heute mehr und mehr die Überzeugung durchdringt, daß die groben Adrenalinwirkungen des Tierexperimentes gar wenig mit der Rolle des physiologisch produzierten Adrenalins zu tun haben (vgl. die Arbeiten von Gley und seinen Mitarbeitern[1])). Während wir jedoch weder aus der menschlichen noch aus der experimentellen Pathologie auch nur ein einziges Symptom kennen, welches mit Sicherheit auf eine mangelhafte Adrenalinproduktion zurückzuführen wäre (weshalb es auch bisher nicht gelang, die physiologische Bedeutung dieses Inkretes festzustellen), befinden wir uns bezüglich des Insulins in einer weit besseren Lage, da wir in der Form des Pankreasdiabetes die Erscheinungen des Insulinmangels nicht nur kennen, sondern auch experimentell hervorrufen können. Wollen wir also die physiologische Insulinwirkung erkennen, so heißt es jene Wirkungen des Insulins zu erforschen, welche die Erscheinungen des Insulinmangels zu beseitigen vermögen.

Aus diesem Grunde können wir all jenen Versuchen, welche an normalen Tieren oder deren Organen die Insulinwirkung zu klären suchen — so interessant sie auch sein mögen — keine entscheidende Wichtigkeit zuerkennen, wenn es sich um die Frage handelt, in welcher Weise das Insulin den normalen Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels sichert, und somit erscheinen auch alle Schlüsse derartiger Versuche über das Wesen des Diabetes, wie sie so vielfach gezogen werden, als unberechtigt.

---

1) Vgl. Gley, Innere Sekretion, Bern 1920 und Gley, Travaux du Laboratoire 1922/3, t. VI.

Die kardinale Frage, ob es sich beim Diabetes um Minderverbrauch oder Mehrproduktion von Zucker handelt, läßt sich vielleicht durch Erforschung der Insulinwirkung entscheiden, aber nur, wenn wir an diabetischen Tieren oder deren Organen unsere Versuche anstellen. Was die Untersuchungen der Insulinwirkung an isolierten Organen betrifft — welche den eben gekennzeichneten Bedingungen gerecht werden —, liegen bisher, wie schon erwähnt, nur die Versuche Ahlgreens an Froschmuskeln vor, dessen Versuchseinrichtung aber eine derartige war, daß wir Lesser[1]) recht geben müssen, wenn er Ahlgreens Schlüsse, die übrigens im Sinne der Theorie von Minkowsky ausfielen, als unbewiesene zurückweist[2]).

Um der eben ausgesprochenen Forderung gerecht zu werden, hatten wir Durchströmungsversuche am isolierten Herzen normaler und pankreasdiabetischer Katzen ausgeführt. Der Gedanke — die alte Streitfrage des Diabetes: ob Minderverbrauch oder Mehrproduktion von Zucker der diabetischen Stoffwechselstörung zugrunde liegt — an isolierten Organen diabetischer Tiere zu prüfen, wurde zuerst von Mansfeld experimentell in Angriff genommen. Im Jahre 1908 hat er in Gemeinschaft mit E. Hamburger[3]) den Zuckerverbrauch isolierter Katzenherzen geprüft und gefunden, daß die Herzen diabetischer Katzen, im Gegensatz zu jenen normaler Tiere, keinen Zucker der Durchströmungsflüssigkeit zum Verschwinden bringen. 4 Jahre später (1912) hatten Knowlton und Starling[4]) das gleiche Ergebnis an Hundeherzen erhoben, 2 Jahre später sind Patterson und Starling[5]) zum entgegengesetzten Resultat gelangt, und schließlich wurde dann 1915 von Starling und Evens[6]) durch Bestimmung des respiratorischen Quotienten des Herz-Lungenpräparates gezeigt, daß der Herzmuskel pankreasdiabetischer Tiere die Fähigkeit, Glukose zu verwerten, völlig oder zum großen Teil verloren habe.

Es wurden diesen Versuchen Einwände entgegengehalten, welche zum Teil berechtigt sind, zum Teil aber als unbegründet verworfen werden müssen (vgl. Lesser, a. a. O. S. 16). Zunächst muß die Behauptung, daß der Zuckerverbrauch mit dem Glykogengehalt des

1) E. J. Lesser, Die innere Sekretion des Pankreas. Jena 1924.

2) Anmerkung bei der Korrektur: Eine zweite kürzlich mitgeteilte Untersuchung liegt von Brugsch und Horsterer vor, die in Gemeinschaft mit I. Vorschütz die stark verminderte Atmung der apankreatischen Leber auf Insulinzusatz steigen sahen (Klin. Wochenschr. 1925, Jahrg. 4, Nr. 10).

3) E. Hamburger, Magy. orv. archivum (ung). Ref. in Malys Jahrb. 1911, S. 591.

4) Knowlton und Starling, Journ. of Physiol. 1908, Bd. 45, S. 146.

5) Patterson und Starling, Ebenda Bd. 47, S. 137.

6) Starling und Evens, Ebenda Bd. 49, S. 67.

Herzens sich ändert, als unrichtig bezeichnet werden. Die Versuche von Loewi und Weselko[1]) und von Mansfeld[2]) haben dies zahlenmäßig bewiesen. Auch wäre die merkwürdige Konstanz der pro Gramm und Stunde verbrauchten Zuckermenge isolierter Kaninchenherzen völlig unverständlich, wenn sie vom wechselnden Glykogengehalt des Herzen abhängen würde. Das gleiche gilt auch für die Behauptung, daß der Zuckerverbrauch des nach Locke isolierten Herzens irgend etwas mit der Intensität der Herztätigkeit zu tun hätte.

Dies mag vielleicht für die am Starlingschen Herz-Lungenpräparat ausgeführten Versuche der englischen Autoren zutreffend sein, in welchen das Herz eine Arbeit zu leisten hat. Daß aber am völlig isolierten, im Lockeschen Apparat schlagenden Herzen Zuckerverbrauch und Herztätigkeit voneinander unabhängig sind, muß jedem aufgefallen sein, wer derartige Versuche ausgeführt hat. Ganz schwach und langsam schlagende Herzen verbrauchen ebensoviel oder auch mehr Zucker als kräftig schlagende. Darauf hatten schon Loewi und Weselko hingewiesen (a. a. O.): »Eine vergleichende Betrachtung der Werte für den Zuckerverbrauch einerseits, der Kontraktionszahl und der Durchflußgröße andererseits läßt keinerlei Beziehungen erkennen.« Auf S. 170 a. a. O.: »Auch die ... Schwankungen der Kontraktibilitätsintensität sind nach unseren, nunmehr sich auf mehr als 200 Versuche erstreckenden Erfahrungen ohne regelmäßigen Einfluß auf die Zuckerwerte. Es ist dies nicht sehr erstaunlich, da ja in unseren Versuchen das Herz keinerlei Arbeit leistet.« Im gleichen Sinne äußerten sich Rona und Wilenko[3]), und schlagend beweist dies u. a. ihre Tabelle 21 auf S. 175, welche wir abgekürzt hier wiedergeben.

Versuch Nr.	Zahl der Herzschläge	Verschwundener Zucker pro Gramm und Stunde
7	112—110	1,5
8	110—104	1,4
9	115—60	1,2
10	124—84	1,0
11	72—60	1,1
12	132—104	1,3
13	132—96	1,1
14	140—124	1,2
15	120—78	1,1
16	96—72	1,0
17	120—128	1,9

1) Loewi und Weselko, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 158, S. 169.
2) G. Mansfeld, Ebenda Bd. 161, S. 32.
3) Rona und Wilenko, Biochem. Zeitschr. Bd. 59, S. 176.

Es erscheint also völlig unberechtigt, zu behaupten, wie dies Lesser tut (a. a. O., S. 16), daß, wenn man auf ausgeschnittene Herzen Pharmaka einwirken läßt, »schwer zu entscheiden sei, ob diese nicht dadurch eine Steigerung des Kohlehydratumsatzes bewirken, daß sie primär durch nervösen Einfluß die Tätigkeit des Herzen steigern und damit den Kohlehydratumsatz«. Wir müssen auf Grund zahlreicher Erfahrungen gerade zum entgegengesetzten Schluß gelangen und das nach Locke isolierte Herz als ein für die Entscheidung prinzipieller Fragen des Kohlehydratstoffwechsels sehr geeignetes Objekt betrachten.

Es muß jedoch betont werden, daß die Schlüsse, welche bisher aus derartigen Versuchen gezogen wurden, allesamt unberechtigte sind. Denn als ein Nachteil der Methode muß hervorgehoben werden, daß es unentschieden bleibt — und dies, wie Lesser richtig ausführt (a. a. O., S. 17), trotz Bestimmung des respiratorischen Quotienten —, ob der aus der Speisungsflüssigkeit verschwundene Zucker verbrannt oder zu Glykogen oder einer anderen Verbindung kondensiert worden ist. Somit wäre es unzulässig, aus dem Minderverbrauch von Zucker, aus der Speisungsflüssigkeit diabetischer Herzen den Schluß zu ziehen, daß von diabetischen Organen kein Zucker verbrannt oder anderswie verbraucht werden kann, ein Schluß, der übrigens heute in Anbetracht unserer Kenntnisse über den Chemismus der Muskelkontraktion ohnehin unhaltbar erscheint. Wenn aber bei Durchströmung diabetischer Herzen im Gegensatz zur Norm aus der Speiseflüssigkeit kein Zucker verschwindet, wie dies die erwähnten Versuche zeigen, so dürfen wir annehmen, daß hier eine Änderung in der Ernährung der Zelle eingetreten ist, welche größte Beachtung verdient und vielleicht für das Verständnis der diabetischen Stoffwechselstörung ausschlaggebend ist.

Auf Grund der vorher erwähnten Erwägungen schien es uns, um der eingangs aufgeworfenen Frage über den Mechanismus der physiologischen Insulinwirkung und damit der primären Störung im Diabetes näherzutreten, notwendig, folgende Fragen mit verbesserter Methodik experimentell zu untersuchen:

1. Ob von Herzen diabetischer Tiere in der Tat weniger Zucker aufgenommen wird als in der Norm.

2. Ob dieser Minderverbrauch durch Insulinzusatz aufgehoben werden kann.

3. Ob diese Insulinwirkung eine für die diabetische Störung spezifische ist, oder aber das Insulin auch am normalen Herzen,

entsprechend den Versuchsergebnissen von Hepburn und Latchford[1]), den Zuckerverbrauch steigert.

Im folgenden teilen wir unsere auf diese Fragen gerichteten Versuche mit, welche wir in der Zeit von Februar bis Mai 1924 an Katzenherzen ausgeführt hatten.

II. Methodik.

Zu den Versuchen wurden die Herzen vorher durch Nackenschlag betäubter Katzen verwendet; die Entblutung erfolgte nur in Versuch 1 und 2 der Tabelle 3 in Äthernarkose. Die zur Durchspülung am Locke-Apparat verwendete Lösung (NaCl 0,9 %, KCl 0,048 %, Ca_2Cl sicc. 0,024 %, $NaHCO_3$ 0,02 %, Glukose 0,1—0,14 %) wurde aus den reinsten Kahlbaumschen Präparaten hergestellt, p_H = 7,4 bis 7,6 nach Sörensen. Im Apparate zirkulierten stets 150—200 ccm Lösung; die am Ende einer Periode entnommenen, zur Zuckerbestimmung verwendeten Flüssigkeitsmengen betrugen 25—50 ccm. Die Apparatur wurde vor den Versuchen stets sterilisiert und ein bakterieller Zuckerschwund durch Blindversuche im Apparate und durch bakteriologische Untersuchungen ausgeschlossen. Die Zuckerbestimmungen erfolgten nach Enteiweißung mit kolloidalem $Fe(OH)_3$ nach Bertrand. Da uns Rohmaterial in erwünschter Menge nicht zur Verfügung stand, verwendeten wir die vorher im Kaninchenversuche als wirksam befundenen Handelspräparate: Insulin Chemosan-Wien, Insulin Byla-Paris und Insulin Lilly[2]). Um individuelle Schwankungen möglichst auszuschließen, wurde der Zuckerverbrauch ohne und mit Insulinzusatz stets am selben Herzen bestimmt. Und zwar wurde das an der Kanüle befindliche Herz nach Beendigung von ein bis zwei Normalperioden in einen zweiten Locke-Apparat übertragen, in dem die mit Insulin versetzte Lösung kreiste. Die Verwendung von zwei Locke-Apparaten möchten wir als besonders geeignet in all jenen Fällen empfehlen, in denen die Wirkung eines Zusatzes am Herzen geprüft werden soll. Die auf ihre Wirkung zu prüfende Substanz kann niemals in vollkommen gleichmäßigen Tempo und in entsprechender Verdünnung in den Schlauchansatz der Herzkanüle eingeführt werden, was bei unvorsichtiger Injektion zur unkontrollierbaren, plötzlich eventuellen irreparablen Schädigung des Herzens führen kann. Diese Gefahr kann bei Verwendung eines zweiten Apparates, in dem die zu prüfende Substanz in von vornherein erwünschter Konzentration kreist, leicht vermieden werden.

III. Versuche.

A. Versuche am Herzen pankreasdiabetischer Katzen.

Tabelle 1 enthält die Versuchsdaten und Ergebnisse dieser Versuchsreihe. Aus Kolonne 8 sehen wir, daß der Zuckerschwund bei Durchströmung der Herzen diabetischer Katzen, 2 Tage nach der

1) Hepburn und Latchford, Americ. journ. of physiol. 1922, Bd. 62, S. 177.

2) Der geringe Milchzuckergehalt der zwei ersterwähnten Insulinpräparate störte bei unserer Versuchsanordnung keineswegs.

Tabelle 1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Versuch Nr.	Datum	Datum der Pankreasexstirpation	Gewicht des Tieres in kg	Gewicht des Herzens in g	I. Periode ohne Insulin: Pulsfrequenz pro Minute	Tropfenzahl pro Minute	Zuckerschwund pro Gramm und Stunde	II. Insulinperiode: Pulsfrequenz pro Minute	Tropfenzahl pro Minute	Zuckerschwund pro Gramm und Stunde	Art und Menge des zugesetzten Insulins	Glykosurie am Tage des Versuchs	Bemerkungen
1	3. IV. 1924	1. IV. 1924	2,80	14	101—96	190—180	**0,37**	66—35	122—57	**1,57**	Insulin Byla 1/2 Kaninchen D.	+++	—
2	5. IV. 1924	2. IV. 1924	1,7	11	65—39 61—24	146—88 92—72	**0** **0**	—	—	—	—	++	Zum Schluß der zweiten Normalperiode wird das Herz infolge eines Versuchfehlers unbrauchbar, daher keine Insulinperiode.
3	11. IV. 1924	9. IV. 1924	2,8	16	90—76	170—175	**0,26**	78—52	122—80	**1,12**	Insulin Byla 1/2 Kaninchen D.	+++	—
4	11. IV. 1924	9. IV. 1924	3,5	19	108—91	204—180	**0**	87—42	97—77	**1,36**	Insulin Byla 1/2 Kaninchen D.	+++	—
5	14. IV. 1924	12. IV. 1924	3,2	15	80—60	80—74	**0**	78—56	81—60	**0,24**	Insulin Lilly 1/2 Kaninchen D.	+++	—
6	16. IV. 1924	14. IV. 1924	2,3	12,5	92—72	150—138	**0,12**	50—48	60—50	**2,2**	Insulin Lilly 3 Kaninchen D.	+++	—
7	16. IV. 1924	14. IV. 1924	3,2	18,5	114—101	Unzählbar	**0,6**	190—104	196—199	**1,68**	Insulin Lilly 3 klinische D.	+++	—
8	15. V. 1924	13. V. 1924	2,8	18,2	51—12	90—40	**0,25**	49—43	112—116	**0,45**	Insulin Lilly 4 klinische D.	+++	—
9	17. V. 1924	14. V. 1924	2,2	14	124—94	200—120	**0,1**	78—33	96—25	**0,9**	Insulin Lilly 2 Kaninchen D.	+++	—
10	24. V. 1924	23. V. 1924	1,8	9,7	124—116	210—170	**1,65**	74—56	66—45	**2,04**	Insulin Lilly 15 Kaninchen D.	+ —	—
11	30. V. 1924	28. V. 1924	3,7	21,5	99—100	Unzählbar	**0,64**	91—70	110	**1,22**	Insulin Lilly 4 klinische D.	+++	—
					Mittelverbrauch:		0,33			1,28			

Pankreasexstirpation dem Körper entnommen, ein recht minimaler ist und weit hinter jenem zurückbleibt, welcher am normalen Herzen zu beobachten ist (vgl. Tabelle 3). In Versuch 10 wurde das Herz am Tage nach der Pankreasexstirpation isoliert, zu einer Zeit, wo noch ganz schwache Glykosurie bestand. Dieses Herz verbrauchte pro Gramm und Stunde 1,65 mg Dextrose, ein Wert, der noch als normaler zu betrachten ist. Von den übrigen zehn Versuchen war viermal gar kein Zuckerverlust nachweisbar, zweimal fanden wir den geringen Wert von 0,1 mg, einmal 0,25 mg und zweimal 0,6 mg. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß das diabetische Herz ihm angebotenen Zucker in viel geringerem Maße aufzunehmen bzw. zu verwenden vermag, als das Herz gesunder Tiere. Dieselben Herzen wurden nach dieser ersten Periode unter gleichen Versuchsbedingungen durchströmt, mit dem Unterschied, daß die Speisungsflüssigkeit Insulin enthielt. Die Wirkung des Insulins zeigt Kolonne 11. In allen Versuchen war eine sehr wesentliche Steigerung des Zuckerverbrauches zu verzeichnen und die meisten Werte liegen in jener Höhe, wie wir sie bei normalen Herzen finden.

Mit Rücksicht auf die Befunde von Levene und Meyer[1]), die gefunden haben, daß Pankreasextrakte eine Polymerisation von Monosachariden bewirken können, mußte daran gedacht werden, daß in unseren Insulinversuchen ein gleicher Vorgang den erhöhten Zuckerverbrauch vortäuschte. Dies zu prüfen, hatten wir in vier Versuchen die Zuckerbestimmung in der Durchströmungsflüssigkeit der Insulinperioden vor und nach zweistündiger Hydrolyse ausgeführt. Wie aber die Tabelle 2 zeigt, kann der Zuckerschwund in den Insulinperioden nicht auf eine Polymerisation zurückgeführt werden.

Tabelle 2.

Versuch Nr.	Glykosegehalt in mg in 10 ccm vor der Hydrolyse	Glykosegehalt in mg in 10 ccm nach der Hydrolyse
3	12,29	12,76
4	12,36	12,26
7	10,49	10,4
9	10,45	10,4

Wir müssen also schließen, daß Insulin die Fähigkeit hat, den minimalen Zuckerverbrauch diabetischer Herzen zu steigern, so daß die Zuckermengen, welche unter Insulin-

1) Levene und Meyer, Journ. of biol. chem. Bd. 9, S. 97.

wirkung vom Herzen diabetischer Katzen der Durchströmungsflüssigkeit entnommen werden, jenen gleichen, welche von normalen Herzen aufgenommen werden.

B. Versuche am Herzen normaler Katzen.

Wie schon erwähnt, bezweckten diese Versuche zu entscheiden, ob die eben beschriebene Wirkung des Insulins auf den Kohlehydratstoffwechsel diabetischer Herzen eine gegenüber der diabetischen Stoffwechselstörung spezifische ist, oder ob vielleicht das Insulin überhaupt, also auch am Herzen gesunder Tiere, den Zuckerverbrauch zu steigern vermag. Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ersehen wir aus den Kolonnen 7 und 10 der Tabelle 3.

Es zeigte sich, daß das Herz normaler Katzen durch Insulinzusatz seinen Verbrauch an Zucker keineswegs ändert. Dieselben Dosen, welche, wie wir sahen, den verminderten Zuckerverbrauch diabetischer Herzen mächtig steigerten, blieben hier ohne Wirkung. Hepburn und Latchford (a. a. O.) kamen am Kaninchenherzen zu entgegengesetzten Ergebnissen. Ob nun Insulin am normalen Herzen eine Wirkung entfaltet, dürfte in erster Reihe davon abhängen, ob das dem Körper entnommene Herz die für die gegebenen Versuchsbedingungen notwendige Menge Insulin enthält. Ist dies der Fall, so vermag Zusatz von Insulin an den ohnehin optimalen Verhältnissen des Kohlehydratstoffwechsels nichts zu ändern. Daß aber im Insulingehalt der isolierten Herzen verschiedener Tierarten Unterschiede bestehen können, erscheint recht wahrscheinlich, und dies dürfte das verschiedene Verhalten der Katzen- und Kaninchenherzen genügend erklären.

In Anbetracht dessen, daß das Insulin den Zuckerverbrauch diabetischer Herzen wesentlich steigerte, müssen wir diesen unseren negativen Befunden an normalen Herzen eine Bedeutung zuerkennen, denn sie zeigen, daß Insulin nicht nach Art eines Pharmakons unter allen Umständen den Zuckerverbrauch steigert, sondern, wie es scheint, in der Tat eine fehlende oder stark verminderte Fähigkeit diabetischer Herzen wieder herstellt.

Wir glauben also auf die eingangs aufgeworfene Frage, ob das Insulin der diabetischen Stoffwechselstörung dadurch entgegensteuert, daß es an den Zellen der einzelnen Organe angreifend eine für den diabetischen Organismus charakteristische, pathologische Stoffwechselstörung beseitigt, bejahen zu müssen. Das Wesen dieser Funktionsstörung ist vorderhand unbekannt; sie äußert sich im Organversuch darin, daß angebotener Zucker nicht verbraucht wird. Ob es sich um Hemmung der Verbrennungs- oder Spaltungsvorgänge, um Störung

Tabelle 3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
				I. Periode ohne Insulin			II. Insulin-Periode				
Versuch Nr.	Datum	Gewicht des Tieres in kg	Gewicht des Herzens in g	Pulsfrequenz pro Minute	Tropfenzahl pro Minute	Zuckerschwund pro Gramm und Stunde	Pulsfrequenz pro Minute	Tropfenzahl pro Minute	Zuckerschwund pro Gramm und Stunde	Art und Menge des zugesetzten Insulins	Bemerkungen
1	6. II. 1924	3,20	15,5	118—146 118—124	182—168 156—144	**0,78** **0,92**	126—78	148—118	**1,21**	Insulin Chemosan 1 Kaninchen D.	—
2	9. II. 1924	4,6	29	114—84 76—82	170—184 164	**3,25** **2,14**	62—50 60—36	92—116 82—54	**0,62** **1,08**	Insulin Byla 1 Kaninchen D.	Tyrodelösung
3	28. II. 1924	2,5	16	108—134 104—110	155—144 136—130	**0,96** **2,13**	102—74 66—56	140—104 102—118	**1,04** **1,55**	Insulin Chemosan 4 klinische D.	—
4	3. III. 1924	2	13,3	76—96 88—80	132—48 168—144	**1,33** **1,41**	50—72 66—40	142—134 120—95	**0,86** **1,32**	Insulin Chemosan 1 Kaninchen D.	—
5	15. III. 1924	1,60	9,2	86—76	104—80	**0,96**	52—57	64	**1,23**	Insulin Byla ½ Kaninchen D.	—
6	10. IV. 1924	3,3	19,5	126—46	190—63	**1,4**	50—54	116—98	**1,1**	Insulin Byla ½ Kaninchen D.	—
7	13. IV. 1924	3,3	16,5	170—130	Unzählbar	**3,3**	110—96	170—138	**3,98**	Insulin Lilly 1 Kaninchen D.	—
8	15. IV. 1924	3,6	17,5	75—78	200	**0,52**	96—75	178—152	**1,25**	Insulin Lilly 3 Kaninchen D.	—
					Mittelverbrauch:	1,59			1,38		

von Synthese oder Transformation exogenen Zuckers, um Änderung der Zellpermeabilität für Zucker handelt, läßt sich derzeit nicht entscheiden. Die Tatsache aber, welche aus unseren Versuchen hervorgeht, daß das greifbare Resultat dieser diabetischen Störung, der Nichtverbrauch des angebotenen Zuckers ohne Eingreifen anderer Organe, oder gar des gesamten Organismus, an einem einzigen isolierten Organ durch Insulin völlig beseitigt werden kann, erscheint uns für die Aufklärung des Mechanismus der Insulinwirkung und somit auch für die Erkenntnis der diabetischen Stoffwechelstörung von einiger Bedeutung.

IV. Zusammenfassung.

1. Das isolierte Herz diabetischer Katzen bringt den Zucker der Durchströmungsflüssigkeit nicht oder nur in sehr geringem Maße zum Verschwinden.

2. Dieses abnorme Verhalten diabetischer Herzen wird durch Insulinzusatz behoben.

3. Die an pankreasdiabetischen Herzen wirksam befundenen Insulindosen führen zu keiner Erhöhung des Zuckerverbrauches normaler Herzen.

XV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern.

Über die Wirkung der Morphium-Codeinkombination auf den Magen-Darmkanal.

Von

T. Gordonoff

(in Gemeinschaft mit T. Kato, S. Kokan und S. Mayeda).

(Mit 6 Kurven.)

(Eingegangen am 20. II. 1925.)

Unter den Kombinationsarbeiten, die mit Recht oder Unrecht gegen die Richtigkeit der von Bürgi aufgestellten Regeln zitiert zu werden pflegen, nehmen die Untersuchungen von Magnus und seinen Schülern Takahashi[1]), Hesse und Neukirch[2]) über die kombinierte Wirkung von Codein und Morphium auf den Magen-Darmkanal den ersten Rang ein. Wenn Bürgi behauptet, daß Medikamente mit gleichen pharmakologischen Angriffspunkten sich bei Kombination in ihren Wirkungen nur addieren können, so dürfte der vereinte Effekt von Morphium und Codein, die einander ja auch chemisch sehr nahe stehen, unter keinen Umständen ein potenzierter sein. Nachdem aber die Magnussche Schule zuerst festgestellt hatte, daß dem Codein bei der stopfenden Wirkung der Opiate die wichtigste Rolle zukommt, konstatierte Takahashi, daß die Kombination von Morphium und Codein vornehmlich bei Katzen, bei denen man durch Verabreichung von Koloquinten Durchfall erzeugt hatte, eine potenzierte Kraft entfaltete. Hesse und Neukirch konnten diese potenzierte Wirkung der Kombination bei Katzen, die an einem sogenannten Milchdurchfall litten, nicht sicher konstatieren, und bei normalen Katzen war nur »eine die Peristaltik verzögernde Wirkung zu sehen, wie sie bei

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1913, Bd. 159.
2) Ebenda 1913, Bd. 151.

Morphium oder Codein allein nicht konstant zu beobachten ist« (Takahashi).

Ziehen wir aus den Ergebnissen der Magnusschen Schule das Wesentlichste heraus, so können wir sagen, daß die stopfende Wirkung der Kombination von Codein und Morphium nur beim Koloquintendurchfall einen potenzierten Effekt gezeigt hat.

Zweifelsohne bildet das Verhalten dieser Tiere gegen die genannten Substanzen einen sehr sonderbaren Einzelfall. Codein und Morphium gehören zu der Phenantrenreihe, und man hat bis dahin doch nur angenommen, daß die Alkaloide der Phenantren- und Isochinolinreihe im Opium sich potenzieren könnten. Bürgi bestreitet freilich auch das und macht unter anderem geltend, daß sich die beiden Reihen chemisch viel weniger unterscheiden, als man zu sagen pflegt, und daß die pharmakologischen Unterschiede der Opiumalkaloide durchaus nicht von dieser künstlich aufgebauschten Differenz abhängen. So wirken Thebain und Morphium so verschieden als nur möglich und gehören doch beide zu der Phenantrenreihe. Das dem Morphium viel näher stehende Papaverin dagegen ist ein Glied der Isochinolinreihe.

Wir lassen es vorläufig dahingestellt, ob Bürgi hierin recht hat oder nicht. Zweifelsohne mußte es aber sehr wundern, daß gerade zwei Substanzen, die einander chemisch und pharmakologisch so nahe stehen, wie Codein und Morphium, sich in ihren Wirkungen potenzieren sollten. Mit beinahe dem gleichen Recht könnte man annehmen, daß das Codein oder das Morphium sich selbst potenziert. Der von Takahashi gefundene — wir dürfen wohl sagen — sehr eigentümliche Spezialfall wird aber, trotzdem mehrere Autoren, wie Trendelenburg[1]), Meißner[2]), Bürgi[3,4]) u. a., gestützt auf verschiedene Untersuchungsreihen, seine Gültigkeit beanstandet haben, in der pharmakologischen Literatur recht häufig erwähnt und benutzt, um die Richtigkeit der Bürgischen Regel zu widerlegen.

Wir möchten zunächst hervorheben, daß die Takahashischen Resultate — falls sie überhaupt den Tatsachen entsprechen — einen speziellen Fall darstellen, der sehr wohl eine besondere Erklärung nötig haben könnte und aus dem sich keine allgemeinen Schlüsse ziehen lassen. Die mit Koloquinten behandelten Katzen sind krank und können daher einen ganz anderen Reaktionsmodus bekommen

1) Arch. f. exp. Phys.
2) Biochem. Zeitschr. 1916, Bd. 73.
3) Schweiz. Korresp.-Blatt 1924, Nr. 43.
4) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 23, 1923.

haben. Das würde aber an sich noch nicht berechtigen, die Potenzierung von Codein und Morphium — falls sie den Tatsachen entspricht — nicht als einen sehr bedenklichen Ausnahmefall von der Bürgischen Regel anzusehen. Da das Morphium und das Codein auch die exsudative Wirkung der Koloquinten auf die Darmschleimhaut beeinflussen, kann die Aufnahmefähigkeit der entzündeten Schleimhaut für die beiden Pharmaka sich verändert haben. Jedenfalls steht fest, daß die mit Koloquinten behandelten Katzen zur Erzielung einer stopfenden Wirkung außerordentlich kleine Mengen von Opiaten nötig hatten. Es handelt sich tatsächlich um Dosen, auf welche die normale Katze gar nicht reagiert.

Vor allem ist aber zu betonen, daß auf die potenzierte Wirkung nur geschlossen wurde, weil die Tiere bei Verwendung der Kombination angeblich durch die stärkere Retention der Koloquinten eher zugrunde gegangen sind, als wenn entsprechend größere Dosen der einzelnen Substanzen gegeben wurden.

Solche indirekte Schlußfolgerungen können kaum ein brauchbares Resultat geben. Eines aber steht vor allem fest: wenn Morphium und Codein zusammen gegeben einen potenzierten stopfenden Effekt bei solchen mit Koloquinten vergifteten Tieren haben, so muß sich diese Potenzierung auch bei Verwendung anderer Methoden geltend machen.

Ich habe mir daher vorgenommen, diese Frage noch einmal gründlich zu prüfen. Bei meinen Versuchen habe ich von einer Bestimmung der minimal wirksamen Dosen von Morphium oder Codein abgesehen. Meine Absicht war nur, festzustellen, ob die Summe $^1/_2$ x Morphium + $^1/_2$ y Codein, oder $^1/_4$ x Morphium + $^3/_4$ y Codein, oder schließlich $^3/_4$ x Morphium + $^1/_4$ y Codein stärker (potenziert) oder gleich stark (addiert) wirke wie x Morphium oder y Codein.

Eine Untersuchung en masse, wie sie bei der Magnusschen Schule für Kombinationsarbeiten im allgemeinen gepflegt wird, mag einige Vorteile haben, war aber für mich aus technischen Gründen nicht durchführbar. Ich bin so vorgegangen, wie es am Pharmakologischen Institut Berns seit Jahren Sitte ist und habe sowohl die Gabe der einzelnen Komponenten, wie die der Kombinationen, die ich vergleichen wollte, in ihren Wirkungen womöglich am gleichen Tiere untersucht. Diese Methode ist nicht nur weniger umständlich, sie hat auch den Vorteil, daß der Fehler individuell verschiedener Empfindlichkeit wegfällt.

Sämtliche Versuche habe ich am Hund und am Kaninchen ausgeführt. Es kamen ausschließlich gesunde Hunde und gesunde, kräf-

tige Kaninchen zur Verwendung. Katzenexperimente habe ich vermieden, da die Katze — trotzdem sie als Versuchstier für diese Experimente einige Vorzüge aufweist — doch infolge ihrer eigenartigen Reaktion auf Opiate und vor allem auf Morphium eine Sonderstellung einnimmt.

I. Röntgenversuche am gesamten Magen-Darmkanal.

Methodik.

Für diese Versuche verwendete ich kleine, kräftige Hunde, die 24 Stunden vor jedem Versuch weder zu fressen noch zu trinken erhalten hatten. Nur diejenigen Hunde, die einen normalen, halbdicken Stuhl entleerten, wurden verwendet. Zwischen den einzelnen Versuchen wurde eine Pause von 8—10 Tagen eingeschaltet, um auf diese Weise die Gewöhnung an Morphium oder Codein zu vermeiden. Der Magen-Darmkanal war schon nach 3 Tagen vollständig leer.

Bei jedem Versuch verfuhr ich in folgender Weise:

Etwa 8—10 Minuten nach der subkutanen Applikation von Morphium oder Codein wurde dem Hunde der Kontrollbrei per Magensonde gegeben; als Kontrollbrei verwendete ich etwa 15 g Citobaryum-Merck in 70—80 ccm Wasser. Das Citobaryum hat den Vorzug der schnellen Passage; die Stopfwirkung tritt dabei deutlicher zutage. Der Ablauf der Verdauungsbewegungen wurde am Röntgenschirm verfolgt. Die Röntgenapparatur (Coolidge-Röhre mit Wasserkühlung und Polyphos-Röntgenschirm) wurde mir von Herrn Dr. Lenz in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt. Die Tiere wurden auf dem etwas modifizierten Czermakschen Halter nur für die Dauer der Schirmaufuahme in der Rückenlage aufgespannt. Die sämtlichen Schirmaufnahmen wurden pausiert. Die erste Durchleuchtung machte ich sofort nach der Eingabe der Kontrastmahlzeit, um zu sehen, ob nicht etwa etwas Citobaryum durch den Druck der Einspritzung durch den schon geschlossenen Pylorus hindurch gepreßt worden ist. Ich durchleuchtete von Zeit zu Zeit so lange, bis sich der ganze Magen-Darmkanal vollständig entleert hat. Die Tiere wurden durch die Versuche gar nicht angegriffen und konnten während der ganzen Versuchszeit von einigen Monaten gut gedeihen. Die Wirkung der beiden Pharmaka wurde auf Grund eines Vergleiches mit den mehrmals gemachten Normalpassageaufnahmen festgestellt.

1. Versuchsreihe.

Versuch 1.

10^h 00′. Einem 4500 g schweren Hunde wird mit der Schlundsonde 15 g Citobaryum-Merck in 60 ccm Wasser appliziert.

10^h 10′. Erste Durchleuchtung. Der Magen und einige Darmschlingen zeigen einen intensiven Schatten; die Dünndarmpassage hat schon begonnen.

10^h 45′. Zweite Durchleuchtung. Der Magen ist nur konturiert; der Magenschatten ist verschwunden. Im oberen Bauchteil sind die Dünndarmschlingen maximal gefüllt. Eine gut gefüllte Schlinge im unteren Bauchteil.

11h 45'. Dritte Durchleuchtung. Der Magen und der obere Dünndarm leer. Die unteren Dünndarmschlingen prall mit der Kontrastmahlzeit gefüllt.

2h 10'. Vierte Durchleuchtung. Coecum und die zuführende Ileumschlinge maximal gefüllt. Der übrige Darmkanal leer.

3h 15'. Fünfte Durchleuchtung. Eindickung der Kontrastnahrung im unteren Coecumteil, kenntlich durch die Ausbuchtung des Coecums. Beginnender Übergang der Nahrung in das Transversum.

4h 50'. Sechste Durchleuchtung. Coecum leer. Pralle Füllung des Transversums; Spuren im Descendens.

Am nächsten Morgen um 9h 30'. Nur noch Spuren in der Ampulla recti. Während der Nacht entleerte das Tier den ersten Stuhl.

Aus dieser Normalpassage, die nur als Beispiel mehrerer solcher angeführt wird, sehen wir, daß die Citobaryummahlzeit relativ rasch entleert wird. Die Dünndarmfüllung beginnt sofort, fast gleichzeitig mit der Eingabe der Kontrastmahlzeit. Nach 1 Stunde 45 Minuten ist der Magen schon leer. Nach 4 Stunden beginnende Dickdarmfüllung. In etwa 24 Stunden ist Passage vollendet.

Versuch 2.

Der gleiche Hund wie im Versuch 1; 5000 g Gewicht. Nach 1wöchiger Ruhepause, nachdem die Durchleuchtung eine vollständige Leere des gesamten Magen-Darmkanals ergeben hat, wurde dem Tiere für 24 Stunden jegliche Nahrung entzogen. Nach Ablauf der 24 Stunden injizierten wir um

9h 45'. 0,005 g Morphin. hydrochl. pro Kilogramm Gewicht subkutan.

9h 50'. 15 g Citobaryum in 60 ccm Wasser langsam per Magensonde. Die sofort angestellte Durchleuchtung ergab einen prall gefüllten Magen; in das Duodenum war nichts übergetreten. Die Wirkung des Morphiums äußerte sich, in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Magnus[1]), in einem vollständigen Pylorusschluß.

12h 00'. Das gleiche Bild. Praller runder Magenschatten. Erst gegen 3h 30' sind einige Flecken unterhalb des Magenschattens zu sehen, die auf die beginnende Dünndarmfüllung hindeuten.

5h 40'. Praller Dickdarmschatten. 2—3 kleine Dünndarmreste.

Am nächsten Morgen um 9h 30'. Einige Reste in der Ampulle und im Sigmoideum. Der erste Stuhl wurde während der Nacht entleert.

Die Wirkung des Morphiums bestand also, im Vergleich zu der Kontrollaufnahme, hauptsächlich in dem langen, 5 Stunden 40 Minuten dauernden Pylorusschluß. Die Dünndarmfüllung und Entleerung geschah in 2 Stunden 10 Minuten, ungefähr gleich lang, wie in der Normalpassage. Wir vermissen hier die stopfende Wirkung des Mor-

1) Pflügers Arch. f. Physiol. 1908, Bd. 122.

phins auf den Dünndarm, was ja verständlich ist, wenn man bedenkt, daß die Morphiumwirkung schon abgeklungen sein sollte, zu der Zeit, wo der Kontrastbrei in den Darm eintrat. Ebenso vollzog sich die Dickdarmfüllung und -entleerung im annähernd gleichen Intervall wie bei der Normalpassage.

Versuch 3.

Mit dem gleichen Hund nach 1 Woche Pause. 6500 g Gewicht. Vor dem Versuch wurde der Hund, wie gewöhnlich, 24 Stunden fasten gelassen.

$9^h\,40'$. Subkutane Injektion von 0,05 g Codein. phosph. pro Kilogramm Körpergewicht (i. e. 3,25 ccm einer 10%igen Lösung.).

$9^h\,50'$. 15 g Citobaryum in 60 ccm Wasser per Magensonde.

$10^h\,00'$. Erste Durchleuchtung. Gute Füllung des Magens und einiger wenigen Dünndarmschlingen. Die Magenfüllung ist nicht so gut, wie im letzten Versuch mit Morphium.

$10^h\,45'$. Magen als runder Schatten sichtbar. Sonst außer der Abrundung des Magens Status idem.

$11^h\,45'$. Magenschatten kleiner, zunehmende Dünndarmfüllung.

$2^h\,15'$. Gleiches Bild.

$3^h\,25'$. Beginnende Kolonfüllung bei noch nachweisbarem intensiven Magenschatten.

$5^h\,30'$. Der ganze Kontrastbrei ist nur im Magen und im Anfangsteil des Coecums zu sehen.

Am nächsten Morgen, um $9^h\,15'$, nach ungefähr 24 Stunden, waren nur noch Reste der Kontrastmahlzeit in der Ampulla recti zu sehen. Der erste Stuhl erfolgte während der Nacht.

Auch Codein beeinflußt in erster Linie den Magen. Die Dünndarmentleerung ebenso wie die Dickdarmentleerung geht beinahe wie in der Normalpassage vor sich. Dagegen sehen wir eine starke Retention der Nahrung im Magen, denn nach 7 Stunden ist noch der Magenschatten zu sehen. Über die spezielle Wirkung der beiden Pharmaka einzeln und in Kombination auf den Dünndarm werden wir im zweiten Teil unserer Arbeit berichten; hier handelt es sich um die Wirkung auf den gesamten Magen-Darmkanal, und insbesondere auf den Magen.

Kombinationsversuche.

Versuch 4.

Gewicht des Hundes 9150 g. Der gleiche Hund wie in den vorigen Versuchen, nach einer 8tägigen Pause.

$9^h\,10'$. Subkutane Injektion von 0,0025 g Morphium und 0,025 g Codein pro Kilogramm Körpergewicht (i. e. 2,29 ccm einer 1%igen Lösung von Morphium und 2,29 ccm einer 10%igen Lösung von Codein.

phosphor.). Es wurde irrtümlicherweise von jeder Substanz statt 2,29 ccm, 2,3 ccm gegeben.

9^h 18′. Sondenapplikation von 15 g Citobaryum in 70 ccm Wasser. Die um 9^h 30′ vorgenommene Durchleuchtung ergab einen runden, prallen Magenschatten.

11^h 30′. Gleich großer Magenschatten.

2^h 30′. Der Magenschatten ist bedeutend kleiner. Mehrere dünne Streifen deuten die beginnende Dünndarmfüllung an.

3^h 30′. Der Magenschatten ist kleiner und blasser. Die mit Kontrastmahlzeit gefüllten Dünndärme nehmen den unteren Bauchteil ein.

5^h 30′. Der Magenschatten ist noch als blasser, kleiner, runder Schatten zu sehen. In der Gegend des Coecums eine blasse, breite Schlinge zu sehen, die auf die beginnende Coecumfüllung hindeutet.

6^h 00′. Der Magen ist ganz leer. Coecum und Transversum gut gefüllt. Kleine Ileumreste.

Am nächsten Morgen um 9^h 00′ waren Reste im Sigmoideumende und in der Ampulle zu sehen. Der erste Stuhl erfolgte während der Nacht.

Die Kombination der beiden Substanzen miteinander ergab annähernd das gleiche Resultat wie jede Substanz in der doppelten Menge für sich allein. Auch hier sehen wir den Pylorusschluß etwa 5 Stunden andauern, worauf die Dünndarmfüllung beginnt. Beginn und Schluß der Dickdarmfüllung fallen ungefähr mit den entsprechenden Einzelwirkungen zeitlich zusammen. Kurz, wir haben hier den Fall eines typischen additiven Effektes.

Versuch 5.

Der gleiche Hund wie in den vorherigen Versuchen nach einer Ruhepause von 7 Tagen. Gewicht des Tieres 9600 g.

9^h 30′. Subkutane Injektion von 0,00125 g Morphium und 0,0375 g Codein pro Kilogramm Körpergewicht.

9^h 38′. 15 g Citobaryum in 60 ccm per Magensonde. Die sofort vorgenommene Schirmaufnahme ergab einen prall gefüllten Magen, kenntlich durch den runden Magenschatten.

11^h 30′. Der Magenschatten ist kleiner. Neben dem Magenschatten deuten einige kleine Dünndarmschatten die beginnende Dünndarmfüllung an.

2^h 30′. Der Magenschatten ist noch kleiner geworden. Die Dünndarmschatten breiter und länger.

Gegen 5^h 00′ ist der Magenschatten ganz blaß geworden, aber noch deutlich zu sehen. Der untere Bauchteil ist von vielen Dünndarmschatten eingenommen.

6^h 00′. Der Magen ist als blasser Schatten noch kaum zu sehen. Die Dünndärme des unteren Bauchteiles sind prall mit dem Kontrastbrei gefüllt.

8^h 00′. Magen und Dünndärme leer. Der ganze Dickdarm bis Sigmoideum prall gefüllt.

Am nächsten Morgen war der ganze Magen-Darmkanal leer. Der Stuhl erfolgte während der Nacht.

Der Hund war während des Versuches schwach diarrhoisch. Die Stühle waren etwas breiig.

Auch in diesem Versuch ist die Entleerung ungefähr zur gleichen Zeit aufgetreten, wie in den vorigen. Der Pylorusschluß war hier von etwas längerer Dauer, dauerte aber nicht länger als bei der Gesamtmenge Codein allein.

2. Versuchsreihe.

Versuch 1.

Normalpassage. Hund 5200 g Gewicht.

9^h 45′. 15 g Citobaryum in 60 ccm Wasser. Die sofort im Anschluß an die gegebene Kontrastmahlzeit vorgenommene Röntgenschirmaufnahme ergab einen prall gefüllten Magen und Anfangsteil des Dünndarmes.

10^h 30′. Der Magenschatten ist bedeutend kleiner und verjüngt sich direkt in den Dünndarmschatten, der länger geworden ist; die Füllung ist auch kompakter.

11^h 45′. Der Magen ist nur noch konturiert; der untere Bauchteil von gut gefüllten Dünndarmschlingen eingenommen.

2^h 00′. Das Kolon ist ganz gefüllt. Magenschatten verschwunden; der Dünndarm bis auf eine kleine Schlinge leer. Die Kolonfüllung reicht bis an die Ampulla recti.

4^h 55′. Die Kolonfüllung wird kompakter. Coecum leer. Der Stuhl erfolgte gegen 8^h 00′.

Die nächsten Versuche sind auf die gleiche Weise vorgenommen worden, wie die der 1. Versuchsreihe.

Versuch 2.

Der gleiche Hund wie in Versuch 1. 5100 g Gewicht.

9^h 20′. Subkutane Injektion von 0,005 g Morphium per Kilogramm Körpergewicht.

9^h 30′. 15 g Citobaryum in 70 ccm Wasser per Magensonde.

9^h 40′. Die sofortige Schirmaufnahme ergab einen birnenförmigen Magenschatten.

10^h 20′. Der Magenschatten ist rundlicher und kleiner.

11^h 30′. Dasselbe.

2^h 10′. Dasselbe.

3^h 15′. Der Magen ist noch als kleinerer, runder Schatten sichtbar. Viele Dünndarmschlingen sowohl im oberern, wie auch im unteren Bauchteil gut gefüllt.

4^h 15′. Magenschatten noch vorhanden. Kompakterwerden des Dünndarminhaltes.

5^h 20′. Der Magenschatten als kleiner Kreis noch vorhanden. Sonst Status idem.

Zwischen 5^h 00′ und 6^h 00′ begann die Kolonfüllung. Nach 24 Stunden war der ganze Darmkanal vollständig leer. Der Stuhl erfolgte während der Nacht.

Versuch 3.

Der gleiche Hund nach einer 14tägigen Pause. 6250 g Gewicht.

9^h 15′. Subkutane Injektion von 0,05 g Codein. phosph. per Kilogramm Körpergewicht.

9^h 25′. 15 g Citobaryum in 60 ccm Wasser per Magensonde; das sofort aufgenommene Schirmbild zeigt einen prall gefüllten Magen, der bis um die Mittagszeit gleich groß bleibt.

2^h 30′. Der Magenschatten ist etwas kleiner.

5^h 30′. Der unterste Magenteil ist noch mit Brei gefüllt. Beginnende Dünndarmfüllung.

9^h 00′. Dünndarm leer. Colon ascendens und Sigmoideum sind gefüllt. Transversum nur konturiert.

Der Darm entleerte sich während der Nacht vollständig. Am nächsten Morgen war bei der Aufnahme nichts mehr zu sehen.

Versuch 4.

Mit dem gleichen Hund nach einer 10tägigen Pause. 6850 g Gewicht.

9^h 40′. Subkutane Injektion von 0,00125 g Morphium und 0,025 g Codein per Kilogramm Körpergewicht.

9^h 50′. 15 g Citobaryum in 70 ccm Wasser per Magensonde. Die um 10^h 00′ vorgenommene Durchleuchtung ergab einen rundlich-ovalen, prall gefüllten Magen.

11^h 30′. Der Magen ist etwas kleiner; beginnende Vorbuchtung des Bulbus duodeni.

2^h 00′. Der Magen ist schon leer; nur die Magenwände sind konturiert. Der Kontrastbrei füllt den Dünndarm aus.

3^h 20′. Magen nicht mehr sichtbar. Dünndarm gut gefüllt. Beginnende Coecumfüllung.

4^h 30′. Der ganze Dickdarm gut gefüllt; kleine Reste noch im Ileumende.

Am nächsten Morgen nur noch minime Reste in der Ampulla. Der Stuhl erfolgte während der Nacht.

Versuch 5.

Mit dem gleichen Hund, nach einer 12tägigen Pause. 7850 g Gewicht.

9^h 15′. Injektion von 0,0025 g Morphium und 0,025 g Codein per Kilogramm Körpergewicht.

9^h 25′. 15 g Citobaryum in 70 ccm Wasser per Magensonde. Das bald im Anschluß aufgenommene Schirmbild ergab einen prallen Magen.

11^h 30′. Stärkere Vorbuchtung der Bulbus duodeni.

2^h 30′. Der Magenschatten ist bedeutend kleiner geworden. Im Darm ist nichts vorhanden.

3^h 30′. Der Magen ist noch kleiner geworden; einige Dünndarmschlingen sind mit Kontrastbrei gefüllt.

5^h 30′. Der Magenschatten ist noch als Fleck sichtbar. Gute Dünndarmfüllung im ganzen Bauch.

6^h 10′. Der Magen ist noch zu erkennen; hat aber sehr kleinen Schatten. Dicke Dünndarmschlingen. Beginn der Kolonfüllung.

8^h 30′. Der ganze Brei füllt den unteren Teil des Colon descendens und Sigmoideus aus.

Der Stuhl erfolgte während der Nacht. Am nächsten Morgen, nach 24 Stunden, war der ganze Darmkanal leer.

Versuch 6.

Mit dem gleichen Hund nach einer 11 tägigen Pause. 7870 g Gewicht.

9^h 25′. Subkutane Injektion von 0,0025 g Morphin und 0,025 g Codein pro Kilogramm Körpergewicht.

9^h 35′. 15 g Citobaryum in 70 ccm Wasser per Magensonde. Die sofortige Durchleuchtung ergibt einen gut gefüllten Magen. Im Dünndarm befindet sich nichts.

11^h 30′. Status idem.

2^h 30′. Der Magenschatten ist kleiner und runder geworden.

3^h 30′. Der Magen ist noch kleiner geworden; einige Dünndarmschlingen sind schon gefüllt.

5^h 15′. An der Stelle des Magenschattens ist noch ein kleiner Fleck. Mehrere Dünndarmschlingen sind gut gefüllt.

6^h 15′. Magenfleck beinahe nicht mehr sichtbar. Beginn der Kolonfüllung.

Der Stuhl erfolgte während der Nacht; am nächsten Morgen war der Darmkanal beinahe leer; 2—3 kleine Flecke befanden sich noch in der Ampulla recti.

Wenn wir die Versuche der beiden Untersuchungsreihen betrachten, sehen wir keinen einzigen Anhaltspunkt für die Annahme eines potenzierenden Einflusses des Codeins auf das Morphium. Sowohl die Magenentleerung wie auch der erste Stuhlabgang stimmen bei den kombinierten Teildosen mit den bei den Gesamtdosen der beiden Pharmaka zeitlich vollständig überein. Wir haben hier einen typischen Fall einer Addition der Wirkungen. Zwei Halbdosen der beiden Substanzen ergeben beinahe den mathematisch gleichen Effekt, wie die Gesamtdosis einer einzelnen Substanz. Bei potenzierenden Effekten, deren wir auf dem hiesigen Pharmakologischen Institut viele beobachten konnten, genügt oft schon eine Spur eines Pharmakons, um die unwirksame, unterschwellige Dosis eines anderen zu einer wirksamen zu gestalten.

II. Röntgenversuche am Darmkanal.

Im ersten Teil unserer Arbeit haben wir die Wirkung von Morphium und Codein, einzeln und kombiniert, auf den gesamten Magen-

und Darmkanal untersucht; wir haben dort einen additiven Effekt der Morphium-Codeinkombination festgestellt. Um die Wirkung der genannten Substanzen nur auf den Darmkanal zu untersuchen, sind wir folgenderweise vorgegangen: Uns interessiert nur die Frage, ob Morphium und Codein, miteinander gegeben, die Dünndarmpassage verlängern und den Übertritt der Nahrung in den Dickdarm aufhalten.

Methodik.

Auch hier haben wir die Einzelwirkungen wie auch die Kombinationswirkungen am gleichen Tier untersucht. Zwischen den einzelnen Versuchen haben wir eine 8—10 tägige Pause eingeschaltet. Als Versuchstiere verwendete ich Hunde, die ich vor jedem Versuch 24 Stunden fasten ließ. Die angewandte Technik war genau die gleiche wie im ersten Teil meiner Arbeit. Nur hier habe ich die Opiate injiziert, nachdem sich der Magen maximal entleert und der Bulbus duodeni maximal gefüllt hatte. Die Tiere wurden dann von Zeit zu Zeit geröntgent, um den Übergang der Nahrung in den Dickdarm festzustellen.

1. Versuchsreihe.

Versuch 1.

23. I. 1924. Einem 10,200 kg schweren Hund, der seit 24 Stunden nichts zu fressen noch zu trinken bekommen hat, wird um

8^h 00′ 20 g Citobaryum-Merck in 80 ccm Wasser per Magensonde gegeben.

9^h 45′. Der Magen ist leer. Die Dünndärme sind maximal gefüllt.

10^h 45′. Einige wenige breite, prall gefüllte Dünndarmschlingen an der Grenze des Coecums. Das Coecum selbst ist nur konturiert; das Innere des Coecums scheint von einer Luftblase eingenommen zu sein.

11^h 30′. Spuren der Kontrastmahlzeit noch in den dem Coecum angrenzenden Ileumschlingen; Coecum gut gefüllt, Colon ascendens konturiert.

Da die Dünndärme sich schon bei der Einführung des Kontrastbreies in den Magen zu füllen anfangen, dauert die Dünndarmpassage etwa 3 bis 4 Stunden. Gegen Ende der vierten Stunde ist der Dünndarm vollständig leer.

Versuch 2.

Mit dem gleichen Hund nach einer 8 tägigen Pause, also am 31. I. 1924. 10,850 kg Gewicht.

9^h 40′. Sondenapplikation von 20 g Citobaryum in 80 ccm Wasser. Die sofortige Durchleuchtung ergab einen birnenförmig gefüllten Magenschatten, der schon auf den Übertritt der Nahrung in die Dünndärme hindeutet.

10^h 40′. Der Magenschatten ist sehr klein und blaß. Die Dünndärme des unteren Bauches sind schon gut gefüllt.

10^h 42′. Subkutane Injektion von Morphium 0,004 g pro Kilogramm Körpergewicht (i. e. 0,4 ccm einer 1 %igen Lösung; im ganzen 4,34 ccm).

Bis um 5^h 00′ war noch der Magenschatten zu sehen; die im Dünndarm zu Beginn der Injektion vorhanden gewesene Nahrung ist bis um 3^h 00′ unbeweglich an Ort und Stelle geblieben.

Zwischen 5^h 00′—6^h 00′ ist der Brei in den Dickdarm übergetreten. Ebenfalls ist der Magenschatten verschwunden.

Wir sehen, daß Morphium auch die Dünndarmpassage verzögert; die Stopfwirkung ist von weniger langer Dauer, als der Pylorusschluß. Wir können auf Grund dieses und der weiter unten noch folgenden Versuche Abelin und Uhlmann[1]) beipflichten, daß die Opiate auch auf den Darm einen Einfluß ausüben. Der Einfluß scheint stärker zu sein, als Takahashi ihn gefunden hat.

Versuch 3.

7. II. 1924. Mit Morphium und Codein am gleichen Hund nach der üblichen Pause. 11,850 kg Gewicht.

9^h 45′. 20 g Citobaryum per Magensonde in 80 ccm Wasser.

10^h 35′. Der Magen ist nur als blasser Fleck sichtbar; der ganze Brei befindet sich in den Därmen (Jejunum und Ileum).

10^h 37′. Subkutane Injektion von Morphium 0,0025 g und Codein 0,025 g pro Kilogramm Körpergewicht.

11^h 30′. Der ganze Kontrastbrei hat sich in zwei Stellen konzentriert und scheint sich nicht weiter zu bewegen.

2^h 00′. Der Kontrastbrei befindet sich nur teilweise in einer kleinen Ileumschlinge; weitaus der größte Teil ist im Colon descendens und im Sigmoideum.

Versuch 4.

Mit dem gleichen Hund nach 14 Tagen. 14,650 kg Gewicht.

10^h 00′. 20 g Citobaryum in 80 ccm Wasser per Magensonde.

10^h 30′. Erste Durchleuchtung. Der Magen ist prall gefüllt. In den Dünndarm ist nichts übergetreten.

11^h 10′. Der Magenschatten ist ganz klein; der größte Teil der Kontrastmahlzeit befindet sich in dem Dünndarm sowohl im oberen, wie auch im unteren Bauchteil.

11^h 13′. Subkutane Injektion von Morphium 0,003 g und Codein 0,01 g pro Kilogramm Körpergewicht.

11^h 45′. Der Magenfleck ist gleich groß geblieben, der Kontrastbrei ist in die tiefer liegenden Dünndarmschlingen übergetreten.

2^h 10′. Der Magenschatten ist nicht mehr deutlich zu sehen; Kolon (Coecum und Transversum) konturiert.

3^h 20′. Magenschatten im gleichen Zustand wie vorher; Reste im Darm; der größte Teil im Sigmoideum und in der Ampulla recti.

---

1) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 21.

2. Versuchsreihe.

Versuch 1.

Zu diesem Versuch verwendeten wir einen Hund der gleichen Rasse, von annähernd gleichem Gewicht. Die Normalpassage ist beinahe die gleiche wie beim Versuchstier der 1. Versuchreise.

5. II. 1924. Erster Versuch mit Morphium und Codein. 8,750 kg Gewicht.

9^h 45′. Sondenapplikation von 20 g Citobaryum in 80 ccm Wasser.

10^h 10′. An der Stelle des Magens ist nur noch ein kaum sichtbarer, kleiner Fleck zu sehen. Der ganze Kontrastbrei füllt den Dünndarm im unteren Bauchteil. Sofort wurde 0,0025 g Morphium und 0,025 g Codein subkutan injiziert.

10^h 20′. Beinahe das gleiche Bild wie vorher, mit dem Unterschied, daß der Dünndarminhalt sich wahrscheinlich etwas eingedickt hat, und deswegen sehen die Dünndarmschatten dünner und dunkler aus als vorher.

11^h 40′. Status idem.

2^h 00′. Coecum und Transversum gefüllt.

Versuch 2.

Nach 1 Woche mit dem gleichen Hund. 9,450 kg Gewicht.

9^h 40′. 20 g Citobaryum in 80 ccm Wasser per Magensonde.

10^h 00′. Im Magen befindet sich nur noch wenig der Kontrastmahlzeit; der größte Teil befindet sich im Dünndarm.

10^h 03′. Subkutane Injektion von 0,003 g Morphium und 0,03 g Codein pro Kilogramm Körpergewicht.

10^h 30′. Der Magenfleck ist etwas kleiner, der Inhalt der Därme scheint sich mehr nach unten verschoben zu haben.

11^h 30′. Ungefähr das gleiche Bild wie vor 1 Stunde.

1^h 25′. Der Magen ist noch kleiner geworden; das Coecum ist schon leicht konturiert.

2^h 50′. Reste im Magen, Colon ascendens und Sigmoideus.

Versuch 3.

Mit dem gleichen Hund nach einer zweiwöchigen Pause. 10,300 kg Gewicht.

10^h 20′. 20 g Citobaryum in 80 ccm Wasser per Magensonde.

10^h 40′. Großer Magenschatten. Etwas Kontrollbrei im Dünndarm.

11^h 10′. Der Magenschatten ist sehr klein geworden, der größte Teil des Breies befindet sich in den Därmen im unteren Bauchteil.

11^h 12′. Subkutane Injektion von 0,001 g Morphium und 0,03 g Codein pro Kilogramm Körpergewicht.

1^h 50′. Status idem.

3^h 00′. Markierung des Coecums. Magenschatten noch erhalten.

4^h 40′. Stärkere Konturierung des Coecums. Magenschatten nicht mehr vorhanden.

Um 6^h 00′ waren noch Reste im Dünndarm zu sehen, trotzdem der größte Teil sich im Kolon befand.

Versuch 4.

Mit dem gleichen Hund nach der üblichen Pause. 12 kg Gewicht.

9^h 10′. 20 g Citobaryum in 80 ccm Wasser per Magensonde.

9^h 40′. Nur noch ein Magenfleck sichtbar; der meiste Inhalt befindet sich im Dünndarm.

9^h 42′. Subkutane Injektion von 0,003 g Morphium und 0,025 g Codein pro Kilogramm Körpergewicht.

11^h 25′. Status idem.

1^h 15′. Der Magenschatten ist nicht mehr sichtbar. Anhäufung der Ingesta in der Nähe des Coecums. Die Stelle, wo sich das Coecum befindet, ist stärker durchsichtig, was auf stärkere Luftansammlung zurückzuführen ist.

2^h 30′. Reste im Dünndarm; Coecum stark konturiert.

3^h 40′. Der größte Teil des Inhaltes füllt das Coecum und Colon ascendens aus.

5^h 30′. Der ganze Inhalt füllt das Ascendens und Transversum aus.

Versuch 5.

Mit dem gleichen Hund nach der üblichen Pause. 13,200 kg Gewicht. Nachdem der größte Teil des Kontrastbreies den Magen passiert hatte, gaben wir dem Versuchstier 0,5 g Codein pro Kilogramm Körpergewicht, um am Ende unserer Versuche die Wirkung des Hauptbestandteiles unserer Kombination auszuprobieren. Die gegebene Menge war das Doppelte der von uns immer verwendeten Codeinmengen. Nach 3 Stunden war eine stärkere Luftfüllung im Coecum zu sehen und nach 4 Stunden 20 Minuten begann die Coecumfüllung.

Mathematisch ausgedrückt erhalten wir Resultate, die nichts anderes als eine Addition sind. Die Wirkung der Kombination Morphium-Codein ist nicht stärker, als die der doppelten Menge einer Substanz: Morphium oder Codein für sich gegeben.

III. Versuche am Bauchfensterkaninchen.

Methodik.

Wir operierten unsere Kaninchen nach einer etwas modifizierten, von Katsch und Borchers[1]) angegebenen Methode. Das in Rückenlage auf dem Operationstisch fixierte Kaninchen wird am Bauch rasiert, nicht mehr als für die Asepsis des Operationsfeldes notwendig ist. Die Enthaarung nahmen wir zuerst mit der Schere vor und nachher bestrichen wir das Operationsfeld mit einer Ätzpaste, bestehend aus Bariumsulfit, Kaliumsulfit und Wasser. Nach etwa 3 Minuten wird die Paste mit einem Spatel abgerieben, wobei auch die feinsten Haare mitgenommen werden. Die Haut wird dann gründlich mit Alkohol und Jod desinfiziert und mit sterilen Tüchern abgedeckt. Die ganze Operation wird womöglich steril ausgeübt. Die Tiere werden mit Urethan und Äther narkotisiert.

1) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1913.

Die Haut wird in der Linea alba gespalten, das Colon ascendens, transversum und descendens werden am Magen und entsprechenden Partien des Peritoneum viscerale mit ein paar Nähten angeheftet. Die Spaltung der Haut in der Mitte hat den Vorteil, daß die Operation vollständig blutleer ausgeführt werden kann. Wir unterminieren stumpf zwischen Haut und Muscularis und schieben das in einem 1%igen Sublimat desinfizierte Zelluloidfenster zwischen den beiden Schichten hinein. Das Zelluloidfenster wird mit 2—3 Nähten an die Muscularis geheftet und die Haut mit einer Tabaksbeutelnaht darüber zusammengezogen und mit Kollodium verklebt. Nach 2—3 Tagen ist die Haut mit dem Zelluloid verklebt. Nach der Operation wurden die Tiere auf ein mit Holzwolle und Zellfaserstoff gut gepolstertes Brett in Rückenlage gebracht und die Extremitäten mittels Heftpflasterstreifen lose fixiert. Zur Vermeidung eines Dekubitus wurde unter das Gesäß eine wasserdichte Unterlage geschoben und das Tier trocken gelegt und gereinigt. Die ersten Tage nach der Operation erhielten die Tiere vorwiegend Milch mittels einer Pipette. Die Nahrung war mehr flüssig, weil wir auf diese Weise eine stärkere Peristaltik hervorrufen wollten, die bei Kaninchen bei flüssiger, vorwiegend Milchnahrung auftritt. Mit gemischter Kost ernährte Tiere erhielten 5—10 Minuten vor jedem Versuch etwas Milch, worauf auch regelmäßig eine stärkere Peristaltik auftrat. Die peristaltischen Wellen mit den Pendelbewegungen spielten sich regelmäßig ab und wurden von Zeit zu Zeit gezählt. Morphium und Codein wurden pro Kilogramm Körpergewicht intravenös gegeben.

Versuch 1.

Kaninchen, 2,560 kg schwer. Operiert am 12. XII. 1922.

10^h 50′. Pendelbewegungen pro Minute 12. Auf eine bis zwei Pendelbewegungen kommt eine Rollbewegung.

11^h 55′. Inravenöse Injektion von 0,001 g Morphium und 0,003 g Codein pro kg Körpergewicht. Sofort im Anschluß an die Injektion nimmt die Zahl der peristaltischen Wellen zu, die Därme werden blasser, die Kontraktionsringe tiefer; Pendelbewegungen 15 pro Minute.

Nach 12^h 00′ werden die Exkursionen des Darmes weniger ausgiebig, die Intensität der Wellen ist kleiner.

12^h 10′. 14 peristaltische Wellen pro Minute. Bis etwa gegen Abend wurde das Tier beobachtet; die Zahl der peristaltischen Wellen, Roll- und Pendelbewegungen blieb annähernd die gleiche.

Versuch 2.

Das gleiche Tier wie im Versuch 1 nach einer 3 tägigen Pause. 2,525 kg Gewicht. Nach einer Injektion von 0,001 g Morphium trat eher eine leichte Erregung des Darmes ein, die etwa 5 Minuten angehalten hat. Sonst war am Darme nichts Besonderes zu sehen.

Versuch 3.

Gleiches Tier. 2,525 kg Gewicht. 21. XII. 1922. Injektion von 0,003 g Codein intravenös. Während der Beobachtungszeit war keine Veränderung zu sehen.

Wir sind bei diesen Versuchen von den kleinsten, wenig wirksamen Dosen ausgegangen in der Meinung, daß, wenn die beiden Substanzen, zusammen gegeben, einen potenzierten Effekt ergeben sollten, man auch bei der Kombination zweier an sich unwirksamen Dosen einen Effekt erzielen sollte. Die Kombination hat nur etwas stärker erregend gewirkt, als Morphium allein.

Versuch 4.

Gleiches Tier nach der üblichen Pause. 2,500 kg Gewicht. Injektion von 0,05 g Morphium, intravenös injiziert, pro Kilogramm Körpergewicht. Sofort nach der Injektion nehmen die peristaltischen Wellen zu, von 10 auf 16 in der Minute. Die Ringe sind tiefer. Nach 10 Minuten beginnen die Därme zu erschlaffen. Die Einschnürungen sind nicht so ausgeprägt; die Zahl der peristaltischen Wellen geht auf sieben hinunter.

Versuch 5.

Kaninchen, 2 kg Gewicht. Am 3. I. 1923 nach der gleichen Methode operiert.

6. I. 1923. Intravenöse Injektion von 0,002 g Morphium und 0,003 g Codein pro Kilogramm Körpergewicht. Während der Injektion war für eine halbe Minute ein Stillstand der Darmbewegungen eingetreten. Die Därme waren blaß geworden; im Anschluß daran trat eine Zunahme der peristaltischen Bewegungen ein, etwa 15—18 Wellen pro Minute (vor der Injektion waren es 15—18 pro Minute). Nach 20 Minuten 16 Wellen, nach 40 Minuten 18 Wellen. Während des ganzen Tages wurde das Tier beobachtet; die Zahl der peristaltischen Wellen blieb annähernd im Mittel 15 pro Minute. Bei diesem Versuch ist keine Lähmung des Darmes eingetreten. Leider konnte man am gleichen Tier nicht die Einzelwirkungen der beiden Substanzen prüfen, da das Tier an Peritonitis erkrankte und nach einigen Tagen einging.

Versuch 6.

Kaninchen, 2,200 kg schwer. Operiert am 9. I. 1923 nach der gleichen Methode.

13. I. 1923. Intravenöse Injektion von 0,005 g Morphium pro Kilogramm Körpergewicht. Bald nach der Injektion nimmt die Zahl der peristaltischen Wellen zu, von 14 auf 20 pro Minute. Nach 5 Minuten 18 peristaltische Wellen pro Minute. Nach 25 Minuten 8—10 Wellen; nach 1 Stunde 10 Wellen pro Minute. Nach 4 Stunden 17 Wellen pro Minute.

Versuch 7.

Mit dem gleichen Tier wie im Vorversuch. 15 peristaltische Wellen pro Minute.

Intravenöse Injektion von 0,005 g Morphium und 0,003 g Codein pro Kilogramm Körpergewicht. Sofort im Anschluß an die Injektion erregte Darmtätigkeit. Die Schnürringe sind tiefer und blasser, als bei der Injektion mit Morphium allein. Die Zahl der peristaltischen Wellen steigt auf 26 pro Minute. Nach 5 Minuten geht die Zahl der Wellen auf 20 pro Minute herunter. Nach 40 Minuten 15 Wellen. Nach 3 Stunden ist die Wirkung abgeklungen, die Darmtätigkeit war wieder normal.

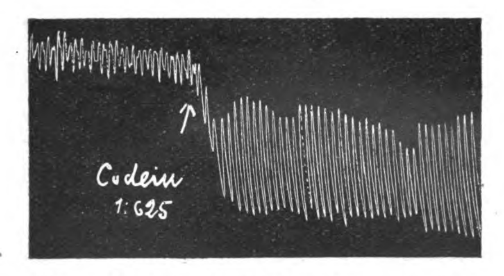
Bei unseren Bauchfensterversuchen haben wir regelmäßig eine eher erregte Darmtätigkeit gesehen, die bei der Kombination von Morphium und Codein nicht stärker war, als die Gesamtwirkung einer Substanz für sich: Die Kombinationswirkung ergab den von uns vermuteten additiven Effekt.

An diese Versuche haben wir noch angeschlossen einige

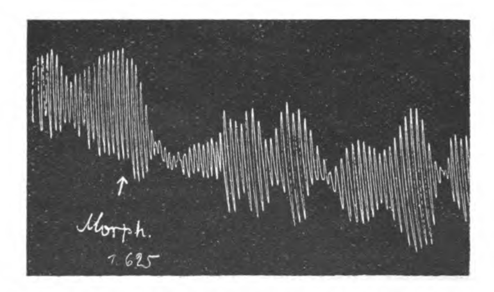
Versuche am isolierten Darm,

wozu wir die Methode nach Magnus verwendeten. Wir haben für diese Versuche vorwiegend Dünndärme von jungen Kaninchen verwendet. Solche Versuche sind schon von Meißner und auch von Trendelenburg mit dem gleichen Zweck und Resultat ausgeführt und erschöpfend besprochen worden, der Vollständigkeit halber führen wir noch einige unserer Versuche an. Wir befolgten auch hier die gleiche Methode, indem wir womöglich am gleichen Darmstück sowohl die Einzel- wie auch die Kombinationswirkung untersuchten. Wir geben hier einige mit Kurvenausschnitten belegte Versuche wieder.

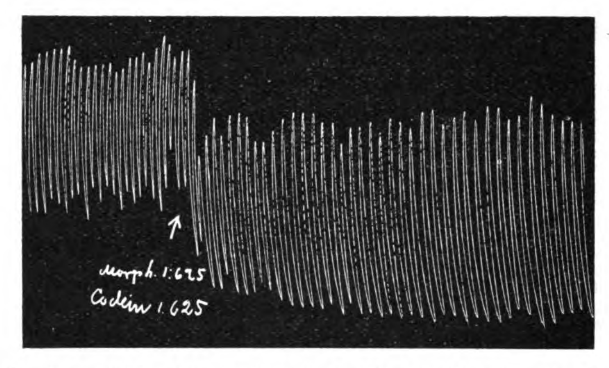
Die Wirkung von Morphium, Codein und deren Kombination auf den isolierten Darm (Kurven 1—3 und 4—6 an je einem Darmstück).



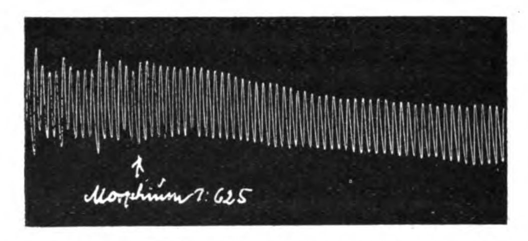
Kurve 1. Bei ↗ Codein. phosph. 1 : 625.



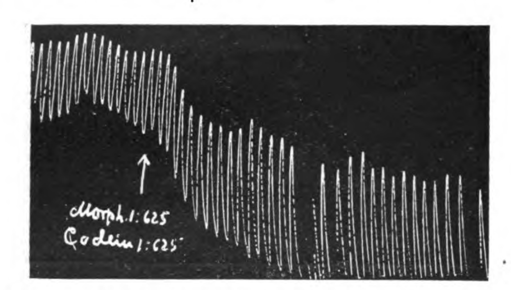
Kurve 2. Bei ↗ Morphin. hydrochl. 1 : 625.



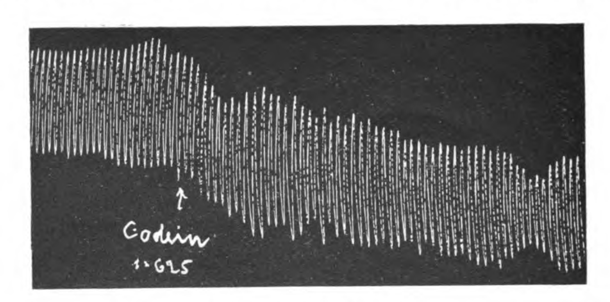
Kurve 3. Bei ↗ Morphin. hydrochl. 1:625 und Codein. phosph. 1:625.



Kurve 4. Bei ↗ Morphin. hydrochl. 1:625.



Kurve 5. Bei ↗ Morphin. hydrochl. 1:625 und Codein. phosph. 1:625.



Kurve 6. Bei ↗ Codein. phosph. 1:625.

Unsere Versuche über Morphium und Codein gliedern sich in eine Reihe von Röntgen-Citobaryumexperimenten an jungen Hunden, in eine Reihe von Untersuchungen am sogenannten Bauchfensterkaninchen und in Beobachtungen der Wirkungen dieser Medikamente am isolierten Darm. In allen drei Serien konstatierten wir, daß die Kombination von Morphium und Codein einen rein additiven Effekt ausübt.

Die von Takahashi mit einer anderen Methode erzielten, den unseren widersprechenden Resultate, sollten unseren anfänglichen Ausführungen gemäß noch einmal auf ihre Richtigkeit geprüft werden. Jedenfalls sind sie aber für die Frage, ob die Kombination von Morphium und Codein einen potenzierten oder additiven Effekt hat, nicht ausschlaggebend.

Zusammenfassung.

Die Untersuchung der Wirkung von Morphium und Codein auf den Magen-Darmkanal mit der Cannonschen Röntgenmethode an Hunden, am Bauchfensterkaninchen und am isolierten Darm führte zu dem Ergebnis, daß die Kombinationswirkung der beiden Pharmaka eine additive ist. Eine Pozenzierung wurde nicht gefunden.

XVI.

Aus dem Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus.

Zur diuretischen Wirkung der Purinkörper im Säuglingsalter.

Von

J. Serebrijski und H. Vollmer.

(Eingegangen am 6. II. 1925.)

Die Anschauungen über das Wesen der Purindiurese haben zahlreiche Wandlungen erfahren, die mit den verschiedenen Theorien der Harnbereitung in engem Zusammenhang stehen. Je nach der Theorie, zu der sich die einzelnen Forscher bekannten, haben sie ihren Befunden eine entsprechende Deutung gegeben und sich nicht immer davor bewahrt, die eine oder die andere Seite des Problems, sei es die renale oder die extrarenale, einseitig zu betrachten. Überblickt man die zahlreichen Arbeiten, so muß man zugeben, daß durch sie mehr an Wissen und Kenntnissen, als an Erkenntnis gewonnen wurde. A. Ellinger hat durch seine Feststellung, daß Coffein das Wasserbindungsvermögen des Serumeiweißkörpers herabsetzt, die Frage der Purindiurese neu beleuchtet und versucht, aus den gefundenen physikochemischen Wirkungen des Coffeins auf die Eiweißkörper alle wesentlichen experimentellen und klinischen Beobachtungen über seine Wirkung als harntreibendes Mittel zu erklären. Seine Theorie ist — worauf wir später eingehen müssen — durch experimentelle Untersuchungen Oehmes stark eingeschränkt worden.

Wir wissen, daß der Quellungszustand der hydrophilen Kolloide und damit der Serumeiweißkörper sein Minimum im isoelektrischen Punkt hat und unter der Einwirkung der H- und OH-Ionen starke Veränderungen erfährt, denen wahrscheinlich der amphotere Charakter der Eiweißkörper zugrunde liegt. Wenn die Purinkörperdiurese tatsächlich auf einer Verminderung des Quellungsdruckes der Eiweißkörper beruht, so war die Frage von Interesse, ob bei diesen Vorgängen Veränderungen in der Reaktionslage des Stoffwechsels eine

Rolle spielen. Die von Pauli und Handovsky sowie von Ellinger behauptete Abhängigkeit der Coffeinwirkung von der herrschenden Reaktion haben bereits Oehme zu Versuchen veranlaßt, durch Eingriffe in den Säurebasenhaushalt des Organismus die Coffeinwirkung abzuschwächen oder zu verstärken. Wir legten uns die Frage vor, ob nicht die Purinkörper an sich Veränderungen im Säurebasenhaushalt hervorrufen und auf diesem Wege den Quellungsdruck der Serumskolloide mitbeeinflussen. Berichten doch Ellinger und Neuschlosz über die Beeinflußbarkeit der Coffeinwirkung auf Viskosität und Ultrafiltrationsgeschwindigkeit des Serums schon durch ganz geringe Reaktionsveränderungen. So könnten auch die bei der Konstanz der Blutreaktion nur in engen Grenzen möglichen Verschiebungen von Bedeutung sein.

Methode.

Zur Ermittelung der Reaktionslage des Stoffwechsels bedienten wir uns der indirekten Methode der Säureausscheidung im Harn, die wir in früheren Arbeiten eingehend beschrieben haben. Wir bestimmten N, NH_3, p_H, die Titrations- (A) und Ionenazidität, und berechneten aus den gewonnenen Werten nach dem Vorgang Györgys auch den Gesamtsäurekoeffizienten $\frac{A + NH_3}{N} \times 100$, der unter gleichen Versuchsbedingungen beim gleichen Individuum mit wenigen Ausnahmen konstante Werte ergibt, die über die intermediären Stoffwechselvorgänge Aufschluß geben. Wir müssen hier auf nähere methodische Ausführungen verzichten und verweisen statt dessen auf die Arbeiten Györgys.

Die Versuche wurden an 14 gesunden und konstant ernährten Säuglingen ausgeführt, die während der durchschnittlich achttägigen Versuchsdauer in der Stoffwechselschwebe gehalten wurden. Einzelheiten über die Versuchsanordnung sind aus den beigegebenen Tabellen zu ersehen. Von den Purinkörpern kamen Coffeinum natrio-benzoicum, Coffeinum purum, Diuretin und Theobrominum purum in den dem Alter der Versuchskinder entsprechenden Dosen zur Verwendung.

Versuchsergebnisse.

Von den 14 Stoffwechselversuchen geben wir auf Wunsch der Redaktion im experimentellen Teil nur einige typische Beispiele in tabellarischer Form wieder, bemühen uns aber hier, ein Resümee aus dem gesamten Untersuchungsmaterial zu geben.

Weder bei den Coffein- noch bei den Diuretinversuchen konnte eine ausgesprochene diuretische Wirkung festgestellt werden, eine Beobachtung, welche die Angaben von Hecht und Nobel voll bestätigt. Unter den 14 untersuchten Kindern zeigten nur 3 in den Mittelwerten der Hauptperioden eine kaum nennens-

werte Erhöhung der Harnausscheidung, die zudem von den Werten der Nachperioden (nach Aussetzen des Diuretikums) bei zwei Fällen übertroffen wurden. Die Mehrzahl der Säuglinge reagierte auf die Diuretica vielmehr mit einer Verminderung der Harnmenge.

Die extrarenale Wasserabgabe war bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle und bei den Coffeinversuchen ausnahmslos zum Teil beträchtlich erhöht. Wir führen diese Erscheinungen in erster Linie auf die das Atemzentrum erregende Wirkung des Coffeins zurück und sind geneigt, die in der Regel verminderte Harnausscheidung mit der vermehrten Wasserabgabe durch die Lungen in Zusammenhang zu bringen. Eine Überlagerung der diuretischen Wirkung durch vermehrte extrarenale Wasserabgabe können wir jedoch bei Berücksichtigung der Körpergewichtsverhältnisse ausschließen. Nie wurde eine die normale Schwankungsbreite übersteigende Körpergewichtsabnahme beobachtet.

Betrachten wir nun, welche Veränderung die intermediäre Säurebildung unter der Einwirkung von Coffein und Theobromin erfährt. Es wird zweckmäßig sein, einige theoretische Bemerkungen vorauszuschicken, welche die Berechtigung begründen sollen, aus der Beschaffenheit des Harns auf die intermediären Stoffwechselvorgänge zu schließen.

Die Konstanz der Blutreaktion wird einerseits durch das Pufferungsvermögen der Blutsalze und Bluteiweißkörper, andererseits durch die regulatorische Funktion der Sekretionsorgane gewährleistet. Da die Pufferung allein die Blutreaktion nur in engen Grenzen zu regulieren vermag, fällt den Exkretionsorganen die wichtige Aufgabe zu, die Puffersysteme zu entlasten, d. h. saure oder alkalische Valenzen, welche die Konstanz der Blutreaktion gefährden, aus dem Körper zu eliminieren. Umgekehrt muß die Analyse der Exkretionsprodukte, d. h. die Bestimmung der gesamten durch Nieren und Lungen ausgeschiedenen Säuremenge einen Einblick in die intermediäre Säurebildung gewähren, in der Regel noch bevor das Blut eine Reaktionsverschiebung aufweist. Aus zahlreichen Untersuchungen, die besonders von der Heidelberger Kinderklinik ihren Ausgang nahmen, (György, Vollmer u. a.) hat sich ergeben, daß bei gleichbleibender Atmungsgröße und alveolärer Kohlensäurespannung die Säureausscheidung mit dem Harn mit der Säurebildung im intermediären Stoffwechsel parallel geht, also über diese Aufschluß gibt. Verändert sich dagegen die Atmungsgröße infolge Übererregbarkeit des Atemzentrums oder willkürlicher Überventilation, so begegnet der Organismus dieser CO_2-Verarmung, die schließlich zu einer Reaktionsverschiebung des Blutes nach der alkalischen Seite führen muß, durch eine vermehrte Ausscheidung alkalischer Valenzen. Ein unter diesen Bedingungen ausgeschiedener alkalischer Harn ist also lediglich der Ausdruck kompensatorischer Vorgänge und erlaubt ohne gleich-

zeitige Bestimmung der Säureausscheidung durch die Lunge kein Urteil über die intermediäre Säurebildung.

Die Feststellung der Säureausscheidung mit dem Harn darf sich nicht auf die Messung seiner H-Ionenkonzentrationen beschränken. Denn saure Valenzen verlassen den Organismus auf dem Weg durch die Nieren auch in Form sauerer Puffersalze. Diese können wir quantitativ nur durch das Titrationsverfahren erfassen und zwar nach der Methode von Michaelis durch getrennte titrimetrische Bestimmung der primären und sekundären Phosphate, die das wichtigste Puffersystem wie des Blutes so auch des Harnes darstellen. Aus ihrer Relation läßt sich der Säureüberschuß berechnen. Wir bezeichnen mit Titrationsazidität A die Mengen der primären Phosphate, die über das im Blut bestehende Verhältnis zwischen primären und sekundären Phosphaten mit dem Urin ausgeschieden werden und drücken den Wert in $^1/_{10}$ Normalität aus.

Die Bedeutung der H-Ionenkonzentrationen wird wesentlich eingeschränkt durch den NH_3-Gehalt des Harns, der zwar in der Regel, aber nicht immer mit dem p_H und den Titrationswerten parallel geht. Hoher NH_3-Gehalt kann bei einer Divergenz der A- und NH_3-Ausscheidung die titrierbare Azidität völlig neutralisieren, eine alkalische Harnreaktion bedingen, und so zu falschen Schlüssen veranlassen. Dazu ist die NH_3-Ausscheidung an sich für die intermediären Stoffwechselvorgänge aufschlußreich, da sie die Neutralisation intermediär gebildeter Säuren anzeigt. Erst $A + NH_3$ stellt darum die gesamte intermediär gebildete und dort zum Teil schon neutralisierte Säuremenge dar, wie sie im Harn zur Ausscheidung kommt. Der Quotient $\frac{A}{NH_3}$ nach Henderson und Palmer entspricht dem durch NH_3 neutralisierten Säureanteil.

Die Werte für NH_3 hängen in ihrer absoluten Größe von der Gesamtstickstoffausscheidung ab. So erklärt sich der konstante Wert des NH_3-Koeffizienten bei wechselnder Ernährung und N-Ausscheidung. Mit wechselnder Harnkonzentration verschieben sich die Werte für A und den NH_3-Koeffizienten gegeneinander derart, daß bei jeder Konzentrierung des Harns der Harn saurer wird, die Titrationsazidität zunimmt und die NH_3-Zahl sinkt, während Verdünnung des Harns (etwa nach Wasserzufuhr) eine alkalische Harnreaktion mit stark erniedrigter A und hohem NH_3-Koeffizienten zur Folge hat. In richtiger Erkenntnis dieser Gesetzmäßigkeit hat György vorgeschlagen, $A + NH_3$ in Beziehung zur Gesamtstickstoffausscheidung zu setzen. Der so gewonnene Gesamtsäurekoeffizient $\frac{A + NH_3}{N} \times 100$ setzt uns in die Lage, die komplizierten Verhältnisse der intermediären Säurebildung und der Säureausscheidung im Harn rasch und eindeutig zu überblicken.

Aus diesen kurzen theoretischen Ausführungen, die sich auf eingehende Untersuchungen besonders Györgys stützen, geht hervor, daß den Resultaten derjenigen Untersucher, die sich der Einfachheit der Methode wegen auf die p_H-Messung des Harns beschränken, nur

ein bedingter Wert zukommen kann. Gerade da, wo es sich um diuretische Effekte handelt, muß es entsprechend der Verdünnung des Harns zu einer Verschiebung zwischen den H- und NH_3-Werten kommen, die den p_H nach der alkalischen Seite verändert. Auf diesen Umstand führen wir die Befunde zahlreicher anderer Autoren zurück, so die von Günzburg beobachtete Alkalisierung des Harns auf der Höhe der Theobromindiurese. Solche Beobachtungen behalten ihren Wert als einfache Feststellung, gestatten aber nicht, über den Einfluß eines Diuretikums auf das Säurebasengleichgewicht zu urteilen. Mit gleicher Reserve sind alle Resultate aufzunehmen, die sich nicht auf Tagesstoffwechseluntersuchungen, sondern nur auf eine mehrstündige Beobachtung der Harnaziditätswerte stützen. Wir kennen seit langem die beträchtlichen Tagesschwankungen der Urinazidität auch bei nüchternen Individuen. Auch sie sind zum Teil Konzentrierungs- und Verdünnungseffekte, die sich gerade am frühen Morgen infolge der morgendlichen Polyurie in starken Aziditätsschwankungen äußern.

Wir gehen zur Besprechung unserer eigenen Resultate über. Die Deutung der Coffeinversuche ist dadurch erschwert, daß das Atemzentrum durch Coffein erregt wird. Daraus resultiert eine vermehrte Säureausscheidung durch die Lungen, die in der von Higgens, Beckmann und Endres festgestellten Erniedrigung der alveolären Kohlensäurespannung zum Ausdruck kommt. Hier ist also der Fall gegeben, den wir oben bereits skizziert haben. Bei gleichbleibender intermediärer Säurebildung müßte dieser vermehrten Säureabgabe durch die Atemluft eine verminderte Säureausscheidung mit dem Harn als einfacher Kompensationsvorgang entsprechen. Endres beschreibt auch in kurzdauernden Versuchen eine verminderte Ionenazidität des Harns, entsprechend dem Sinken der CO_2-Spannungskurve. Hier macht sich bereits die Mangelhaftigkeit der Methode geltend. Denn diese verminderte Ionenazidität kann einfach der Ausdruck einer Harnverdünnung infolge des diuretischen Coffeineffektes sein und gibt über die wahre Säureausscheidung keinerlei Aufschluß. Finden wir dagegen in unseren Tagesstoffwechselversuchen unter Coffeineinwirkung eine wirkliche und quantitativ ausdrückbare Verminderung der Säureausscheidung im Harn, so dürfen wir darin nur den erwähnten Kompensationsvorgang gegenüber der vermehrten CO_2-Abgabe durch die Lungen erblicken. Bleibt aber die Säureausscheidung durch die Nieren gleich oder wird sie durch Coffein noch erhöht, so hat — eine erhöhte Atemtätigkeit unter Coffein vorausgesetzt — die gesamte durch die Exkretionsorgane ausgeschiedene Säuremenge zu-

genommen. Einem solchen Befunde muß eine erhöhte intermediäre Säurebildung infolge Verminderung der Stoffwechselintensität zugrundeliegen. Wir überblicken unsere Resultate am klarsten, wenn wir nur den Gesamtsäurekoeffizienten berücksichtigen. Die Aufzählung der Einzeldaten für A, NH_3, NH_3-Koeffizient, $\frac{A}{NH_3}$, N, p_H würde unsere Darstellung nur erschweren, ohne in die intermediären Vorgänge Einblick zu gewähren. Da außerdem die einzelnen Stoffwechseltage geringe Spontanschwankungen aufweisen, berücksichtigen wir nur die aus den mehrtägigen Stoffwechselperioden errechneten Mittelwerte.

In sieben Versuchen wurde der Gesamtsäurekoeffizient unter Coffeinwirkung dreimal erhöht, dreimal erniedrigt, einmal blieb er unverändert. Während wir also für einen Teil der Fälle nach den früheren Ausführungen eine erhöhte intermediäre Säurebildung annehmen müssen, finden wir bei dem Rest nur die postulierte kompensatorische Verschiebung der Säureausscheidung zwischen Lungen und Nieren. Bei diesen letzten Fällen ist uns eine quantitative Berechnung, die immer noch eine erhöhte Gesamtsäureeliminierung aufdecken könnte, unmöglich, da die Untersuchung der Säureausscheidung durch die Lungen beim Säugling methodischen Schwierigkeiten begegnet und nicht ausgeführt wurde. Das unregelmäßige Verhalten der Säureausscheidung unter Coffein gewinnt keinen inneren Sinn, wenn wir die Gesamtsäurekoeffizienten der einzelnen Tage und der ganzen Perioden mit dem jeweiligen diuretischen Effekt des Coffeins in Verbindung setzen. Verminderung der Harnmenge oder Vermehrung der extrarenalen Ausscheidungen kann sowohl mit einem Sinken als mit einem Anstieg des Gesamtsäurekoeffizienten einhergehen. Die Betrachtung der übrigen Werte läßt ebenfalls keine Regelmäßigkeiten erkennen. Der Wasserstoffexponent blieb in engen Grenzen konstant und zeigte geringe Schwankungen nach beiden Richtungen.

Eine ähnliche Regellosigkeit fanden wir unter Theobrominwirkung. Nur überwiegt hier als Resultat eine Verminderung der Säureausscheidung. Unter sieben Fällen zeigten nur zwei einen erhöhten, einer einen unveränderten, dagegen vier einen erniedrigten Gesamtsäurekoeffizienten. Da wir in der Literatur keine Angaben über eine das Atemzentrum erregende Wirkung des Theobromins ähnlich der des Coffeins fanden, dürfen wir bei diesen Fällen eine verminderte intermediäre Säurebildung annehmen. Im

übrigen konnten wir aus unseren Versuchen keinen Anhalt dafür gewinnen, daß an den einzelnen Theobromintagen Säureausscheidung und diuretischer Effekt in irgendeinem Sinne korrespondieren. Das bescheidene Ergebnis dieser Untersuchungen ist also, daß Coffein beim Säugling die intermediäre Säurebildung gelegentlich erhöht, Theobromin diese häufiger herabsetzt, ohne daß zwischen Säurebildung und Säureausscheidung und dem diuretischen Effekt ein gesetzmäßiger Zusammenhang besteht.

Warum bei beiden Pharmacis trotz ihrer Verwandtheit eine verschiedene Stoffwechselwirkung zum mindesten angedeutet ist, vermögen wir nicht zu erklären. Es ist ein für die Deutung unserer Befunde mißlicher Umstand, daß beim Säugling die diuretische Wirkung der Purinkörper ausblieb. So sehen wir kein Recht, auf unsere Befunde allgemeine Thesen aufzubauen. Denn es besteht immerhin die Möglichkeit, daß bei einer positiven Diurese sich die intermediäre Säurebildung anders verhält und innere Zusammenhänge mit der diuretischen Wirkung der Purinkörper erkennen läßt.

Soweit überhaupt Versuche mit unserer Fragestellung vorliegen, erlauben unsere methodischen Erörterungen, von einer eingehenden Diskussion abzusehen. Die Arbeit Günzburgs haben wir bereits gestreift und seine Resultate als für unsere spezielle Fragestellung nicht verwertbar abgelehnt. Widersprechende Ergebnisse anderer Autoren erklären sich aus der Verschiedenheit der angewandten Methode. Wenn Stuber und Nathansohn in ihren interessanten Untersuchungen eine vermehrte Basenausscheidung unter Theozin, Coffein und anderen diuretisch wirksamen Eingriffen beobachteten, so sehen wir diesen Befund in erster Linie als Verdünnungseffekt an und glauben nicht, daß aus ihm ohne gleichzeitige NH_3- und N-Bestimmung auf die intermediäre Säurebildung geschlossen werden kann; die Verfasser haben diesen Schluß auch nicht gezogen. Eine erschöpfende Bearbeitung unter Benutzung einer einwandfreien Methode hat die Frage unseres Wissens überhaupt noch nicht erfahren.

Eingangs erwähnten wir bereits, daß andere Autoren von den gleichen Gesichtspunkten wie wir ausgehend die Frage in anderer Richtung angegangen haben. Hier sind besonders die Arbeiten von Heisler und Oehme zu erwähnen. Sie versuchten, ob die diuretische Wirkung der Purinkörper sich durch experimentelle Eingriffe in das Säurebasengleichgewicht (perorale Gaben von HCl, NH_4Cl und $NaHCO_3$) gesetzmäßig beeinflussen lasse und kamen ebenfalls zu negativen Ergebnissen. Auch durch Versuche in vitro erhielt Oehme

Resultate, die sich mit Ellingers Entquellungstheorie nicht vereinbaren lassen. Er zeigte, daß die Viskosität des Serums durch Coffein im Sinne einer Entquellung erst im basischen Bereich zwischen p_H 9—10 erniedrigt wird, welches intra vitam nicht in Betracht kommt. Innerhalb des physiologischen p_H-Bereichs aber wirken die Purinkörper im Sinne einer Viskositätserhöhung.

Nach unseren und den Arbeitsergebnissen anderer Autoren ist es demnach unwahrscheinlich, daß für die Purinkörperdiurese Veränderungen des Säurebasengleichgewichts und des Quellungszustandes der Serumkolloide ursächlich in Frage kommen.

Zusammenfassung.

1. Eine diuretische Wirkung der Purinkörper wird beim gesunden Säugling in der Regel vermißt. Häufig nimmt vielmehr die Harnmenge unter dem Einfluß von Coffein und Theobromin ab.

2. Die extrarenale Wasserabgabe wird dagegen häufig und unter Coffein regelmäßig erhöht. Diese Beobachtung wird durch die das Atemzentrum erregende Wirkung des Coffeins erklärt. Die Gesamtwasserabgabe erfährt jedoch dadurch keine Erhöhung im Sinne einer positiven Diurese.

3. Die Säureausscheidung mit dem Harn zeigt ohne jede Gesetzmäßigkeit Veränderungen sowohl nach der alkalotischen wie nach der azidotischen Seite. Durch Coffein wird die intermediäre Säurebildung häufiger vermehrt, durch Theobromin häufiger vermindert.

4. Aus diesen Ergebnissen zusammen mit denen Oehmes wird eine Abhängigkeit der Purinkörperdiurese von dem Säurebasengleichgewicht und dem Quellungszustand der Serumkolloide für unwahrscheinlich gehalten.

Literatur.

Ellinger, Heymann und Klein, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1921, Bd. 91, S. 1. — Ellinger und Neuschlosz, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 127, S. 241. — Endres, Ebenda 1922, Bd. 132, S. 220. — Günzburg, Ebenda Bd. 129, S. 549. — György, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1924, Bd. 43, S. 605. — Handovsky, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25, S. 510. — Heisler, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 34, S. 411. — Hecht und Nobel, Ebenda 1914, Bd. 34, S. 213. — Higgens, Journ. of physiol. 1914, Bd. 34, S. 114. — Oehme, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1924, Bd. 102, S. 40. — Pauli und Falek, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 47, S. 269. — Stuber und Nathansohn, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1925, Bd. 146, S. 145.

Experimenteller Teil.

Tabelle 1.

Datum	Name, Alter, Klinisches	Körpergewicht in g	Ernährung und Medikation	Harnmenge	Extrarenale Ausscheidung	N-Gesamtmenge	NH_3 Gesamtmenge	NH_3 für 100 ccm	Azidität (A) Gesamtmenge	Azidität (A) für 100 ccm	p_H	$A + NH_3$ Gesamtazidität	NH_3-Quotient	$\frac{A}{NH_3}$	$\frac{A + NH_3}{N} \cdot 100$
21. IX.	A. F., ♂, 13 Monate, gesund	7640	Während des Versuchs 540 g Milch + 5 % Zucker, 500 g Milchgrieß	450	490	3204	119,52	26,52	160,65	35,7	6,3	280,17	3,73	1,34	8,74
22. IX.		7740		435	605	3184	113,45	26,08	192,70	44,3	6,4	306,15	3,56	1,71	9,61
Vorperiode: Mittelwerte pro die				442	547	3194	116,48	26,30	176,67	40,0	6,35	293,16	3,64	1,52	9,17
23. IX.	Während des ganzen Versuchs täglich 1 bis 2 geformte Stühle	7740	Täglich 10 % Coff. natrium benzoic., 2 × 0,4 subkutan, 5 × 8 Tropfen per os	415	595	2569	80,18	19,32	137,37	33,1	6,35	217,55	3,12	1,71	8,46
24. IX.		7770		280	630	2438	105,62	37,72	138,32	49,4	6,25	243,94	4,33	1,30	10,00
25. IX.		7900		545	545	3052	150,42	27,60	131,89	24,2	6,60	282,31	4,93	0,88	9,25
Hauptperiode: Mittelwerte pro die				413	593	2686	112,7	28,21	135,86	35,60	6,40	247,86	4,13	1,30	9,24
26. IX.	—	7850	Coffein abgesetzt	505	565	2899	103,53	22,00	113,63	22,5	6,4	217,16	3,56	1,11	7,48
27. IX.		7820	» »	605	325	3110	135,52	22,40	104,67	17,3	6,4	240,19	4,35	0,77	7,72
Nachperiode: Mittelwerte pro die				555	445	3004	119,52	22,20	109,15	19,90	6,40	228,67	3,95	0,94	7,60

Tabelle 2.

Datum	Name, Alter, Klinisches	Körpergewicht in g	Ernährung und Medikation	Harnmenge	N-Gesamtmenge	NH_3		Azidität (A)		p_H	$A+NH_3$ (Gesamtmenge)	NH_3-Koeffizient	$\frac{A}{NH_3}$	$\frac{A+NH_3}{N} \cdot 100$ Gesamtquotient
						Gesamtmenge	für 100 ccm	Gesamtmenge	für 100 ccm					
14. IX.	K. Q., ♂, $8^1/_2$ Monate, gesund	6000	$600^2/_3$ g Milch + 5% Zucker + 400 g Grießbrei	595	2279	79,73	13,40	141,01	23,7	5,7	220,74	3,49	1,80	9,68
15. IX.		6000		580	2001	86,61	14,76	138,04	23,8	5,65	223,65	4,33	1,58	11,17
Vorperiode: Mittelwerte pro die				587	2140	83,17	14,08	139,52	23,75	5,67	222,19	3,91	1,69	10,43
16. IX.	Während des Versuchs täglich 1—2 geformte Stühle	6000	Täglich 10% Coff. natrium benzoic., 2 × 0,4 subkutan, 5 × 8 Tropfen per os	655	2555	100,61	15,36	165,06	25,2	5,8	265,67	3,94	1,65	10,39
17. IX.		6000		515	2215	106,50	20,68	144,71	28,1	5,8	251,21	4,81	1,36	11,34
18. IX.		6050		540	2155	199,58	36,96	166,32	30,8	5,65	365,90	9,26	0,83	16,98
Versuchsperiode: Mittelwerte pro die				570	2308	135,56	24,33	158,69	28,03	5,75	294,26	6,00	1,28	12,90
19. IX.	—	6080	Coffein abgesetzt	570	2337	86,87	15,24	145,35	25,5	5,7	232,22	3,72	1,69	9,93
20. IX.		6090	» »	535	2156	100,79	18,84	127,33	23,8	6,05	228,12	4,68	1,28	10,58
Nachperiode: Mittelwerte pro die				553	2246	93,83	17,04	136,34	24,65	5,87	230,17	4,20	1,48	10,26

Tabelle 3.

Datum	Name, Alter, Klinisches	Körpergewicht in g	Ernährung und Medikation	Harnmenge	Extrarenale Ausscheidung	N-Gesamtmenge	NH_3		Azidität (A)		p_H	$A + NH_3$ Gesamtazidität	NH_3-Quotient	$\frac{A}{NH_3}$	$\frac{A + NH_3}{N} \cdot 100$
							Gesamtmenge	für 100 ccm	Gesamtmenge	für 100 ccm					
7. X.	G., ♂, 3 Monate,	3690	430 g Brustmilch,	450	40	1224	34,20	7,6	4,50	1,0	7,0	38,70	2,79	0,13	3,16
8. X.	gesund	3830	200 g Buttermilch	435	235	1486	26,10	6,0	9,57	2,2	7,0	35,67	1,76	0,33	2,40
9. X.		3790		440	180	1514	40,48	9,2	17,60	4,0	6,8	58,08	2,67	0,43	3,83
	Vorperiode: Mittelwerte pro die			442	152	1408	33,26	7,6	10,56	2,4	6,93	44,15	2,41	0,30	3,13
10. X.	Während des Versuchs	3800	Täglich 10% Coff. natrium benzoic.	360	270	1066	21,60	6,0	1,44	0,4	7,1	23,04	2,02	0,07	2,16
11. X.	täglich 1—2 geformte	3800	2 × 0,4 subkutan 4 × 8 Tropfen	410	170	1419	34,44	8,4	2,46	0,6	7,0	36,90	2,42	0,07	2,60
12. X.	Stühle	3850	per os	385	155	1324	33,11	8,6	0	0	7,25	33,11	2,50	0	2,50
	Hauptperiode: Mittelwerte pro die			385	198	1269	29,72	7,66	1,30	0,33	7,12	31,02	2,31	0,05	2,42
13. X.	—	3940	Coffein abgesetzt	405	195	1231	36,45	9,0	2,84	0,7	7,2	39,29	2,96	0,08	3,19
14. X.		3970	» »	465	145	1218	35,15	7,56	0	0	7,2	35,15	2,88	0	2,88
	Nachperiode: Mittelwerte pro die			435	170	1224	35,80	8,28	1,42	0,35	7,2	37,22	2,92	0,04	3,03

Tabelle 4.

Datum	Name, Alter, Klinisches	Körpergewicht in g	Ernährung und Medikation	Harnmenge	Extrarenale Ausscheidung	N-Gesamtmenge	NH_3 Gesamtmenge	NH_3 für 100 ccm	Azidität (A) Gesamtmenge	Azidität (A) für 100 ccm	p_H	$A+NH_3$ Gesamtazidität	NH_3-Quotient	$\frac{A}{NH_3}$	$\frac{A+NH_3}{N} \cdot 100$
3. XII.	W., ♂, 5 Monate, gesund	6790	600 2/3 g Milch + 5% Zucker	595	305	1952	80,92	13,60	120,37	20,23	5,9	201,29	4,14	1,48	10,31
4. XII.		6890	+400 g Milchgrieß	540	300	1906	75,60	14,00	108,86	20,16	5,9	184,46	3,96	1,46	9,67
Vorperiode: Mittelwerte pro die				567	302	1929	78,26	13,80	114,62	20,19	5,9	192,72	4,05	1,47	9,99
5. XII.	Täglich 1—3 geformte Stühle	7050	Diuretini 0,5 per os	685	365	2713	109,60	16,00	151,45	22,11	5,70	261,05	4,04	1,37	9,62
6. XII.		7000	» 0,5 » »	540	490	1976	84,24	15,60	130,63	24,19	5,65	214,87	4,26	1,56	10,87
7. XII.		6970	» 0,5 » »	460	500	1822	66,24	14,40	118,63	25,79	6,10	184,87	3,63	1,80	10,14
Hauptperiode: Mittelwerte pro die				562	439	2170	86,62	15,33	133,64	24,03	5,82	220,26	3,98	1,58	10,21
8. XII.	—	7100	Diuret. abgesetzt	565	365	2192	76,84	13,60	105,43	18,66	6,05	182,27	3,51	1,37	8,31
9. XII.		7170	» »	620	320	2161	79,36	12,80	117,43	18,94	6,1	196,79	3,67	1,48	9,11
Nachperiode: Mittelwerte pro die				592	344	2177	78,10	13,20	111,43	18,80	6,07	189,53	3,59	1,41	8,71

Tabelle 5.

Datum	Name, Alter, Klinisches	Körpergewicht in g	Ernährung und Medikation	Harnmenge	Extrarenale Ausscheidung	N-Gesamtmenge	NH_3		Azidität (A)		p_H	$A+NH_3$ Gesamtazidität	NH_3-Quotient	$\frac{A}{NH_3}$	$\frac{A+NH_3}{N}\cdot 100$
							Gesamtmenge	für 100 ccm	Gesamtmenge	für 100 ccm					
30. X.	R. L., ♂, 9 Monate, gesund	7700	500 g Vollmilch + 500 g Grießbrei	490	470	2577	140,14	28,60	186,69	38,1	5,35	326,83	5,43	1,33	12,67
31. X.		7740		530	470	2946	131,56	25,20	169,07	31,9	5,7	300,63	4,46	1,28	10,20
1. XI.		7740		565	435	2832	149,29	26,60	152,55	27,0	6,4	301,84	5,27	1,03	10,66
Vorperiode: Mittelwerte pro die				528	458	2785	140,33	26,80	169,44	32,33	5,82	309,76	5,05	1,21	11,18
2. XI.	Während des ganzen Versuchs täglich 1—2 geformte Stühle	7740	Diuretini 0,5	545	455	2638	129,71	23,80	94,83	17,4	6,25	234,54	4,92	0,73	8,89
4. XI.		7740	» 0,5	545	395	2910	115,54	21,20	161,87	29,7	6,2	277,41	3,97	1,41	9,53
Hauptperiode: Mittelwerte pro die				592	388	2772	122,63	22,50	128,35	23,55	6,23	255,48	4,45	1,07	9,21
5. XI.	—	7800	—	580	370	2888	148,48	25,60	179,81	31,0	6,3	328,29	5,14	1,22	11,02

Tabelle 6.

Datum	Name, Alter, Klinisches	Körpergewicht in g	Ernährung und Medikation	Harnmenge	N-Gesamtmenge	NH_3 Gesamtmenge	NH_3 für 100 ccm	Azidität (A) Gesamtmenge	Azidität (A) für 100 ccm	p_H	$A + NH_3$ (Gesamtmenge)	NH_3-Koeffizient	$\frac{A}{NH_3}$	$\frac{A + NH_3}{N} \cdot 100$
8. IX.	K. Q., ♂, 8 1/2 Monate, gesund	5740	Während des ganzen Versuchs 600 2/3 g Milch + 5 % Zucker und 400 g Grießbrei	525	1979	56,07	10,68	144,38	27,5	5,5	200,45	2,83	2,57	10,13
9. IX.		5750		500	1990	76,02	15,24	141,50	28,3	5,55	217,70	3,82	1,87	10,94
10. IX.		5800		520	2179	82,78	15,92	146,64	28,2	5,6	229,42	3,80	1,77	10,53
Vorperiode: Mittelwerte pro die				515	2049	71,29	13,94	144,17	28,0	5,55	215,86	3,48	2,07	10,53
11. IX.	Während des ganzen Versuchs täglich 1 bis 2 geformte Stühle	5850	Diuretini 3 × 0,1 per os	605	2232	76,56	12,76	132,60	22,1	5,85	209,16	3,43	1,73	9,37
12. IX.		5910	Diuretini 3 × 0,1 per os	515	2101	62,21	12,08	120,92	23,5	6,00	183,13	2,96	1,95	8,71
13. IX.		5940	Diuretini 3 × 0,1 per os	570	2103	61,10	10,72	127,68	22,4	5,9	188,78	2,90	2,09	8,96
Versuchsperiode: Mittelwerte pro die				565	2145	66,62	11,85	127,07	22,67	5,92	193,69	3,08	1,92	9,01
14. IX.	—	6000	Diuretini abgesetzt	595	2279	79,73	13,40	141,01	23,7	5,7	220,74	3,49	1,80	9,69
15. IX.		6000	» »	580	2001	86,61	14,76	138,04	23,8	5,65	223,65	4,33	1,58	11,17
Nachperiode: Mittelwerte pro die				587	2140	83,17	14,08	139,52	23,75	5,65	222,19	3,91	1,69	10,43

XVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern.

Über die parasympathisch erregenden Stoffe in Vitaminextrakten.

Von

Seiichi Mori.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 5. III. 1925.)

Daß die meisten vitaminhaltigen Extrakte, welche den wasserlöslichen Faktor B, also das Antineuritin enthalten, erregende Wirkungen auf das parasympathische Nervensystem besitzen, ist von Dollberg[1]) und Uhlmann[2]) mit Sicherheit gezeigt worden. Uhlmann ist denn auch der Meinung, daß diese Wirkung den Vitaminen selbst zuzuschreiben sei, während Bürgi[3]) in seiner letzten Publikation über diesen Gegenstand die Frage, ob diese parasympathische Eigenschaft den Vitaminen selbst oder anderen sie begleitenden Stoffen zuzuschreiben sei, offen läßt. Zur Entscheidung dieser Frage scheint es das geeignetste, Versuche über die Wirkung auf das parasympathische Nervensystem teils mit gekochten, teils mit ungekochten Extrakten vorzunehmen. Die Vitamine, um die es sich hier handelt, sind ja im Gegensatz zu Faktor A wasserlöslich und thermolabil. Es war daher anzunehmen, daß die parasympathischen Wirkungen dieser Extrakte bei Erhitzen zugrunde gehen müßten, wenn sie wirklich an die Vitamine gebunden sein sollten. Einige Vorversuche auf dem pharmakologischen Institut Berns, die schon vor mehr als einem Jahre vorgenommen waren, schienen das zu bestätigen. Man hatte damals den Eindruck, daß die erhitzten Extrakte nicht nur ihre typische Vitaminwirkung, sondern auch ihre erregende Eigenschaft auf das Atmungszentrum verloren hätten. Da es sich aber nur um einige

1) Inaug.-Dissert. Bern 1917.

2) Zeitschr. f. Biol. 1918, Bd. 68.

3) Verhandl. d. dtsch. pharmakol. Ges. 1921.

wenige Vorversuche gehandelt hatte, habe ich die Lösung der genannten Frage nochmals in Angriff genommen, und ich bin — um das gleich voraus zu sagen — zu den entgegengesetzten Resultaten gekommen.

Als Vitaminpräparat verwendete ich ausschließlich das von der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel hergestellte Orypan. Daß diesem aus Reiskleie gewonnenen Präparate eine typische Vitaminwirkung zukommt, war schon durch Tazawa[1]) und andere gezeigt worden. Ich habe mich aber bei allen meinen Versuchen zunächst immer durch das Experiment von dem Vorhandensein der Vitamine überzeugt. Zu diesem Zwecke wurde eine größere Zahl Tauben durch einseitige Fütterung mit poliertem Reis und Wasser avitaminotisch gemacht. Wenn die Symptome der Krankheit ausgebrochen waren, prüfte ich die heilende Wirkung des nicht gekochten und des gekochten Orypan. Es stellte sich heraus, daß das ungekochte Präparat Erscheinungen der experimentell erzeugten Avitaminose beseitigt, während das gekochte Präparat keine diesbezügliche Wirkung hatte. Hierauf prüfte ich die Wirkung beider Präparate (des ungekochten und des gekochten) auf das parasympathische Nervensystem. Ich möchte noch beifügen, daß das Orypan in einem gut verschlossenen Wägegläschen mehrere Stunden auf 130—175° C im Autoclaven erwärmt worden war. Ein Flüssigkeitsverlust, also eine Zunahme der Konzentration hatte dabei nicht stattgefunden. Die Orypanlösungen wurden immer zur Hälfte mit Ringer verdünnt verabreicht.

Versuch 1.

Um $2^h\,40'$ wurde einer avitaminotisch gemachten Taube 1 ccm vorher im Autoclaven auf 150° erhitztes Orypan intravenös unter den Flügel injiziert. Um $3^h\,40'$ waren noch keine Veränderungen im Zustand der Taube wahrzunehmen. Hierauf wurde 1 ccm unverändertes Orypan in gleicher Weise verabfolgt. Nach 40 Minuten ist schon bedeutende Besserung eingetreten. Opisthotonus bedeutend weniger stark, der Kopf der Taube ist nicht mehr hintenüber geneigt. $4^h\,45'$ ist der Opisthotonus ganz verschwunden und tritt selbst auf Berührung nicht mehr auf. Um $5^h\,00'$ hat sich die Taube schon ziemlich gut erholt und trinkt etwas Wasser. Abends $7^h\,00'$ vollständige Erholung.

Versuch 2.

Am 18. XII. war wieder eine Taube erkrankt, mit starken Krampferscheinungen und leichtem Opisthotonus. $9^h\,30'$ Injektion von 4 ccm, 4 Stunden lang im Autoclaven auf 150° erhitzten Orypans. Die Injek-

---

1) Biochem. Zeitschr. 1923, S. 137.

tion wurde zum Teil intravenös und zum Teil subkutan vorgenommen. 10^h 15′ war im Zustand der Taube noch keine Besserung eingetreten, 10^h 35′ Zustand unverändert. 2^h 00′ beobachtet man eine deutliche Verschlimmerung. Die Taube gibt nur noch schwache Lebenszeichen von sich. Weil intravenöse Injektion nicht mehr möglich, wurden der Taube 4 ccm unveränderten Orypans per os verabreicht. Um 3^h 00′ erfolgte Exitus.

Versuch 3.

Die Taube scheint sehr schwach, zeigt keine Krampferscheinungen. Injektion von 2 ccm erhitzten Orypans intravenös. Gleich nach der Injektion erfolgte Exitus.

Versuch 4.

Am 18. XII. nachm. 3^h 00′ war wieder eine Taube erkrankt. Dieselbe war so schwach, daß sie nicht mehr stehen konnte. Sie zeigte leichte Krampferscheinungen, sowie Opisthotonus. Es wurden ihr 5 ccm 4 Stunden lang im Autoclaven erhitzten Orypans per os verabfolgt. Um 5^h 30′ war die Taube mehr krank, mit ziemlich starken Krämpfen und Opisthotonus. 5 ccm unveränderten Orypans per os. Um 6^h 00′ deutliche Verschlimmerung. 6^h 45′ Injektion von 2 ccm unveränderten Orypans intravenös. 7^h 15′ war der Zustand der Taube nicht gebessert, ebenso um 8^h 00′. Am nächsten Morgen um 6^h 30′ hatte sich das Tier erholt.

Versuch 5.

Am 19. XII. abends 7^h 00′ war wieder eine Taube erkrankt. Zeitweilige Krämpfe mit Opisthotonus und großer Schwäche. Die Taube konnte nicht mehr aufrecht stehen. Ich verabfolgte ihr um 7^h 15′ 2 ccm im Autoclaven 4 Stunden lang erhitzten Orypans intravenös. Um 8^h 00′ war noch keine Besserung zu beobachten. Am nächsten Morgen um 6^h 30′ fand ich das Tier tot.

Versuch 6.

Das an Avitaminose erkrankte Tier ist sehr schwach, kann kaum mehr aufrecht stehen, keine Krämpfe. 1^h 50′ Injektion von 1 ccm im Autoclaven erhitzten Orypans intravenös. 2^h 05′ scheint der Zustand der Taube etwas gebessert, verschlimmert sich jedoch bald wieder. 3^h 25′ Injektion von 1 ccm unveränderten Orypans, subkutan. 3^h 50′ noch keine Besserung. Um 4^h 00′ erfolgt Exitus.

Versuch 7.

22. XII.

Bei diesem Tier ist die Krankheit noch nicht sehr ausgesprochen, es ist noch verhältnismäßig kräftig, zeigt aber einen merkwürdigen Gang, geht wie auf Stelzen. 3^h 15′ Injektion von 1 ccm im Autoclaven erhitzten Orypans intravenös. Die Injektion gelang schlecht, das meiste mußte subkutan gegeben werden. 6^h 00′ war der Zustand der Taube nicht gebessert. Am nächsten Morgen war das Tier tot.

Versuch 8.

24. XII.

6^h 30′ zeigte die Taube starken Opisthotonus. Daneben schien sie noch verhältnismäßig kräftig. Um 7^h 15′ intravenöse Injektion von 0,25 ccm mit 0,75 Ringer verdünnten, 6 Stunden lang im Autoclaven erhitzten Orypans. 8^h 45′ ist keine Besserung, eher Verschlimmerung eingetreten. Neuerdings Injektion von 2 ccm unveränderten Orypans. Die Injektion erfolgte diesmal subkutan, weil sie intravenös nicht möglich war. Fortwährende Verschlimmerung des Zustandes. Um 12^h 00′ Exitus.

Aus diesen Versuchen läßt sich schließen, daß das im Autoclaven auf über 125° erhitzte Orypan nicht mehr antineuritisch wirkt, wohl aber stark toxisch. Die bei Tauben experimentell erzeugten Avitaminosen blieben unbeeinflußt.

Wir haben dann dieses erhitzte, vitaminfreie Orypan nach seiner Wirkung auf die Speichelsekretion hin geprüft, und zwar am Kaninchen bei intravenöser Injektion.

Versuch 1.

5 ccm Orypan wurde mit 5 ccm Ringerlösung verdünnt und nachher im Autoclaven auf 150° erhitzt. Dauer des Thermometerstandes über 100° etwa 25 Minuten. Das Präparat wurde im Autoclaven bis auf 40° erkalten gelassen und dann einem Kaninchen von 1750 g Gewicht intravenös injiziert. Während der Injektion starke Verengerung der Pupillen. Nach der Injektion von 2,5 ccm der Mischung treten Speichelfluß, Nasensekretion und Tränensekretion auf.

Versuch 2.

Gleiches Verfahren wie bei Versuch 1. Orypan erhitzt bis auf 145°, Temperatur über 100° etwa 40 Minuten, dann dem gleichen Kaninchen injiziert. Sofortige starke Verengerung der Pupillen. Nach Injektion von 3,5 ccm der Mischung treten starker Speichelfluß, Nasen- und Tränensekretion auf.

Versuch 3.

10 ccm Orypan wurde im Autoclaven auf 175° erhitzt, Temperatur über 100° 90 Minuten lang. Nach dem Erkalten hatte sich ein starker Bodensatz gebildet. Derselbe wurde mit dem Glasstab verrieben, das Ganze gut geschüttelt und nachher filtriert. Hierauf Injektion bei einem Kaninchen von 1850 g Gewicht. Während der Injektion leichte Verengerung der Pupillen. Nach der Injektion starker Speichelfluß und leichte Tränensekretion.

Versuch 4.

Kaninchen, 1750 g Gewicht. Injektion von 5 ccm zur Hälfte mit Ringer verdünnten, sonst unveränderten Orypans. Nach der Injektion kein Speichelfluß beobachtet.

Versuch 5.

Kaninchen, 1800 g Gewicht. Nach Injektion von 5 ccm dieser nicht gekochten Lösung erfolgte Exitus mit Atmungskrampf.

Versuch 6.

Kaninchen, 1750 g Gewicht, erhält eine Injektion von zur Hälfte verdünntem, sonst unverändertem Orypan. Nach Injektion von 2,5 ccm leichte Verengerung der Pupillen, leichte Tränensekretion und ziemlich starker Speichelfluß. Nach 5 Minuten intravenöse Injektion von 1 ccm 1 $^0/_{00}$ iger Atropinlösung. Nach 1 Minute Injektion von 2,25 ccm Orypanlösung. Nach der Injektion sind die Pupillen leicht erweitert, keine Tränensekretion und kein Speichelfluß. 5 Minuten nach der Injektion ist das Tier wieder ganz munter.

Versuch 7.

Auf 150° erhitztes Orypan. Kaninchen, 2150 g Gewicht. Nach Injektion von 5 ccm zur Hälfte mit Ringer verdünnt, beobachtete man leichte Verengerung der Pupillen, geringe Nasen- und ganz schwache Tränensekretion. Speichel wenig vermehrt. Nach 5 Minuten Injektion von 1 ccm 1 $^0/_{00}$ iger Atropinlösung. Die Pupillen erweiterten sich nicht. Gleich darauf wieder Injektion von 5 ccm erhitzten Orypans wie oben. Keine Sekretion, Pupillen leicht erweitert. 5 Minuten nach der Injektion ist das Tier ganz munter.

Versuch 8.

Kaninchen, 1500 g Gewicht. Injektion von 5 ccm auf 150° erhitzten, zur Hälfte mit Ringer verdünnten Orypans. Während der Injektion Verengerung der Pupillen und Nasensekretion. Nach der Injektion starker Speichelfluß. Nach 3 Minuten Injektion von 1 ccm 1 $^0/_{00}$ iger Atropinlösung intravenös. Pupillen etwas erweitert. Speichelfluß nicht ganz aufgehoben. Nach 1 Minute ist die Pupille wieder verengert. Nach 1 Minute abermalige Injektion von 5 ccm dieser Orypanlösung. Pupillen etwas erweitert, keine Sekretion. Gleich nachher ist das Tier ganz munter.

Versuch 9.

Kaninchen, 1500 g Gewicht. Injektion von 1 ccm 1 $^0/_{00}$ iger Atropinlösung und gleich darauf 4 ccm zur Hälfte mit Ringer verdünnter, unveränderter Orypanlösung. Nach 3 Minuten bemerkte man leichten Speichelfluß und ganz leichte Tränensekretion. Pupille etwas verengert.

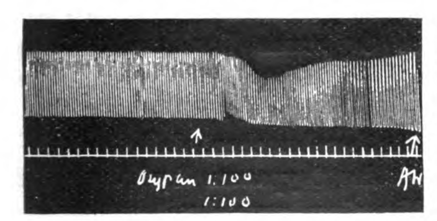
Versuch 10.

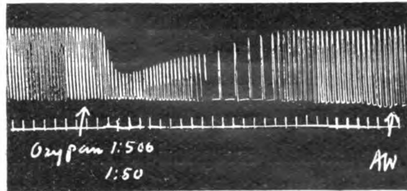
Kaninchen, 1900 g Gewicht. Zunächst Injektion von 1 ccm 1 $^0/_{00}$ iger Atropinlösung. Pupille erweitert. Sofort nachher wurden 4 ccm zur Hälfte mit Ringer verdünnter, sonst unveränderter Orypanlösung injiziert. Kein Speichelfluß, Pupille normal.

Versuch 11.

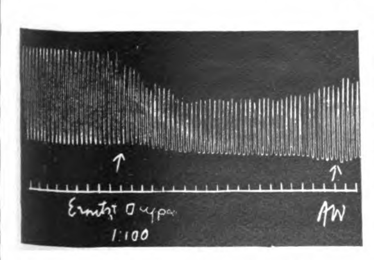
Kaninchen, 1650 g Gewicht. Nach der Injektion von 1 ccm 1 ‰iger Atropinlösung bemerkte man keine Reaktion. 1 Minute später injizierte ich 4 ccm zur Hälfte mit Ringer verdünnter, erhitzter Orypanlösung (wie oben). Nach 5 Minuten waren die Pupillen etwas erweitert, aber keine Sekretion.

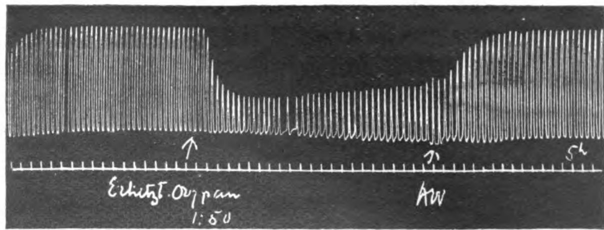
Es wurde schon in der Einleitung erwähnt, daß das erhitzte Orypan seine antineuritische Wirkung vollkommen verloren hatte. Es vermehrte aber immer noch deutlich die Speichelsekretion. Dieselbe war sogar in einzelnen Fällen beträchtlich stärker als bei Verwendung von unverändertem, d. h. nicht gekochtem Orypan. Zwischen dem auf 130° und dem auf 175° erhitzten Präparate war kein Unterschied zu finden. Ich habe nun die Wirkung dieser Orypane auf das nach der Straubschen Methode isolierte Froschherz untersucht. Die Methodik, die sich genau an die Angabe von Straub hält, braucht hier nicht geschildert zu werden. Nach den Ergebnissen der Arbeiten von Uhlmann war eine lähmende Wirkung anzunehmen, wie sie bei einem parasympathisch erregenden Stoffe ohnehin zu erwarten war. Diese Wirkung trat denn auch ein. Beide Orypane lähmten das isolierte Froschherz, und das erhitzte offenbar stärker als das ungekochte. Die folgenden Kurvenbilder veranschaulichen dieses wesentlichste Ergebnis:





Kurve 1. Orypanwirkung auf das isolierte Herz. Links bei ↑ Orypan 1 : 100
Rechts bei ↑ Orypan 1 : 50.





Kurve 2. Die Wirkung des auf 130° erhitzten Orypans auf das Herz.
Links bei ↑ Orypan 1 : 100. Rechts bei ↑ Orypan 1 : 50.

Diese Wirkung auf das isolierte Froschherz verwendete ich nun auch, um quantitative Vergleichswerte von den Wirkungsstärken der beiden Präparate zu erhalten. Benutzt man ungekochtes Orypan, so braucht man etwa 0,5 ccm einer 1%igen Lösung, um das isolierte Froschherz sogleich in diastolischen Stillstand zu bringen. Von dem erhitzten Orypan genügen dagegen 0,2 ccm, um den gleichen Effekt hervorzurufen. Sowohl aus diesen Versuchen, wie aus denjenigen über die Vermehrung der Speichelsekretion scheint also hervorzugehen, daß die erregende Wirkung auf das parasympathische Nervensystem durch das Erhitzen eines vitaminhaltigen Extraktes sichtlich zunimmt. Das erhitzte Extrakt ist mehr als doppelt so stark wirksam als das nicht erhitzte. Den Grund für diese Erscheinung kann ich nicht angeben. Möglicherweise wurden durch das Erhitzen Stoffe zerstört, welche die Wirkung der parasympathisch erregenden Substanzen beeinträchtigen. Ich möchte aber beifügen, daß eine eigentliche Trübung des Extraktes durch das Kochen von mir nur ein einziges Mal beobachtet worden ist. Es kann sich also nicht wohl um ein Ausfällen, sondern eher um ein Umsetzen von störenden Substanzen handeln.

Meine Resultate lauten zusammengefaßt:

1. Das Orypanum liquidum verliert durch das Erhitzen auf 130—175° seine antineuritischen Eigenschaften. Seine parasympathisch erregenden Wirkungen bleiben aber erhalten.

2. Die erregende Wirkung des Orypanum liquidum auf die Speichelsekretion und die lähmende auf das Froschherz werden durch das Erhitzen verstärkt.

3. Es kann also kein Zweifel darüber bestehen, daß die parasympathisch erregenden Eigenschaften des Orypanum liquidum nicht den in ihm tatsächlich enthaltenen Vitaminen zuzuschreiben sind.

XVIII.

Aus der Universitäts-Hautklinik Jena und der Universitäts-Augenklinik Jena.

Ein Beitrag zur Methode der pharmakodynamischen Prüfung des vegetativen Nervensystems.

Von

Dr. E. Brill und Dr. R. Thiel,
Assistenzärzten.

(Mit 3 Kurven.)

(Eingegangen am 13. II. 1925.)

Den Ausgangspunkt für die pharmakodynamische Prüfung des vegetativen Nervensystems (v. Ns.) bildeten Studien zur Beantwortung der Frage der Konstitution bei Dermatosen. Wir nahmen damit unsere früheren gemeinsamen Untersuchungen (Thiel 1) wieder auf, mit denen wir bereits 1921 an einer kleineren Zahl Augenkranker begonnen hatten.

Seit längerer Zeit wird an der Jenaer Hautklinik auf die Konstitution der Kranken besonders geachtet. Wenn Martius (2) seine Anschauung dahin präzisiert, daß er die Gesamtkonstitution als die Summe aller Partialkonstitutionen auffaßt, so glaubten wir, im Sinne dieser Martiusschen Lehre mit der Prüfung des v. Ns., — des Beherrschers der vegetativen Funktionen des Organismus, — einen Baustein zum Bilde der Konstitution liefern zu können.

Bekannt ist die Gegenüberstellung des zerebrospinalen oder somatischen Nervensystemes, dessen Funktionen durch Reflexbahnen im Gehirn und Rückenmark zur Äußerung kommen, und in dem der Wille die Leistung hervorruft, zu dem v. Ns. Dieses ist der Macht der Willkür entzogen, Reize chemischer und hormonaler Natur lösen seine Funktionen aus. Als Regulationszentrum dieser Reize spricht man das Stoffwechselzentrum des Zwischenhirns und die sogenannten Blut-

drüsen an. Um ein Beispiel für diese Auffassung zu geben, sei auf die Wirkung des Adrenalins, des Inkretes der Nebenniere, auf das v. Ns. hingewiesen. Ferner ist der Einfluß bekannt, den Störungen der inneren Sekretion auf Habitus und andere Konstitutionsmerkmale gewinnen können (Akromegalie, Basedow, Myxödem u. a.).

Diese Überlegungen führten uns dazu, eine systematische Prüfung des v. Ns. auszuführen. Wir wählten dazu Hautkranke, da man zahlreiche Dermatosen mit Störungen des v. Ns. in Zusammenhang bringt, und aus dem gleichen Grunde verschiedene Gruppen von Augenkranken. Die klinischen Ergebnisse werden demnächst im Archiv für Dermatologie und Syphilis und in der ophthalmologischen Fachliteratur veröffentlicht (3). In dieser Arbeit soll nur auf einige methodologische Besonderheiten hingewiesen werden. Im Laufe der Prüfung ergaben sich nämlich mehrere Abweichungen von den seitherigen Untersuchungsarten, deren Bedeutung eine ausführliche Darstellung berechtigt erscheinen läßt.

Bei der Durchsicht der Literatur fällt die sehr störende Tatsache auf, daß die Ergebnisse der pharmakodynamischen Prüfung sich oft widersprechen. Alle Autoren verwendeten zwar aus Zweckmäßigkeitsgründen in altherkömmlicher Weise dieselben Prüfungsstoffe Adrenalin, Atropin und Pilokarpin, weil diese Pharmaka den funktionellen Antagonismus des sympathischen und parasympathischen Anteils des v. Ns. betonen. Die Prüfungsergebnisse waren trotzdem so auseinandergehend, daß sie in mancher Beziehung geradezu das Gegenteil ergaben. Die Erklärung für diese Verschiedenheiten konnte nur in Umständen gesucht werden, in denen die einzelnen Untersucher in der Methode voneinander abwichen; das waren die differenten Dosierungen. Es schien also nicht nur von Bedeutung, methodologisch einem bestimmten Autor zu folgen, um Vergleichswerte zu schaffen, sondern wir wählten die Methode von Platz (4) vor allem deshalb, weil Platz die Dosierungsfrage besonders berücksichtigt hat. Nur kleine Dosen können dem Schwellenreiz am nächsten kommen und daher die feinsten physiologischen Ausschläge geben. Jüngst haben Zondeck und Ucko (5) auf die Zweiphasigkeit der Hormonwirkung hingewiesen, indem beide Autoren durch sinngemäße Versuchsanordnung zeigten, daß der typischen, positiven Phase eine antagonistische, negative nachfolgt. Dieses stärkere Hervortreten der zweiten Phase wird ermöglicht durch die Bindung des Giftes an Elektrolyte in ganz bestimmtem Mengenverhältnis. Es ist für die ganze Dosierungsfrage überaus wichtig, daß sich nur bei Zuführung kleiner und kleinster Hormonquanten die Wirkung der Inkrete im Sinne der Zweiphasig-

keit kundgibt. Dagegen wirken große Hormonmengen durch starke Giftwirkung schockartig auf die Zelle und unterdrücken damit die zweite Phase.

Solche Beobachtungen erhellen die großen Nachteile einer fehlenden Einheitlichkeit in der Dosierung bei der pharmakodynamischen Prüfung des v. Ns. und erklären die Schwierigkeiten bei einem Vergleich der bisher bekannten Ergebnisse miteinander. Es muß zur Verwertung der Resultate gefordert werden, daß jeder Autor die von ihm verwendeten Giftmengen angibt, da sonst jede praktische Verwertbarkeit seiner Ergebnisse unmöglich ist. Wir zogen die intravenöse Injektion der subkutanen vor. Denn nach eigenen Untersuchungen, die sich über mehr als vier Jahre erstreckten, glaubten auch wir mit Platz die Wirkung der Pharmaka zu stark abhängig von den lokalen Resorptionsverhältnissen und erklärten dadurch die häufig auch von uns bei Kontrolluntersuchungen beobachtete, sich widersprechende Reaktion auf subkutane und intravenöse Injektionen. In diesem Sinne handelt es sich auch hier um die Dosierung, wenngleich nicht zu zweifeln ist, daß auch nach der Auffassung von Aschner (6) die Reaktionsfähigkeit des Gewebes selbst eine Rolle spielt. Aber zweifelsohne sind durch die eindrucksvolle, schnelle, trotzdem gut zu beobachtende Wirkung der intravenös verabreichten Gifte die Ausschläge an den Endorganen deutlicher, und die Kontrollierbarkeit wird damit größer. Wenn wir die pharmakodynamischen Wirkungen in den nervösen Endapparaten des v. Ns. erforschen wollen, so suchen wir nach augenfälligen und regelmäßig wiederkehrenden Reaktionen dieser Endorgane.

Bei unseren Untersuchungen haben wir auf folgende Punkte besonderen Wert gelegt:

1. Wir vermißten nach unseren Erfahrungen die Berücksichtigung des psychischen Momentes bei der pharmakodynamischen Prüfung. Es ist allerdings in dieser Hinsicht darauf hingewiesen, daß die Prüfung nur Bedeutung habe, wenn sie in Narkose vorgenommen wird. Das ist aber aus ärztlich-ethischen und bei einer großen Untersuchungszahl auch aus technischen Gründen nicht angängig. Wir gingen deshalb zu der Frage über, ob nicht Anhaltspunkte für die rein psychisch bedingten Reaktionen zu finden sind. Am augenfälligsten zeigte sich uns der Einfluß der Psyche auf den Kreislauf. Blutdruck und Puls wurden deshalb bei der Prüfung des sympathischen wie parasympathischen Anteils des v. Ns. genau bestimmt, d. h. wir dehnten die Untersuchung des Blutdrucks, die Platz nur beim Adrenalin übt, auch auf Atropin und Pilokarpin aus. Der

Patient erhielt zunächst etwa $^{3}/_{4}$ Stunde Gelegenheit, zur Ruhe zu kommen und sich an die Umgebung des Laboratoriums zu gewöhnen. Wie wichtig ein derartiges Vorgehen ist, ergibt sich daraus, daß die Werte für Blutdruck und Puls bei der Messung im Abstand von je 5 Minuten vor der Ruhepause fast durchweg wesentlich — oft um 30 Grad — höher liegen als nach der Ruhepause. Es erscheint uns nach diesen Ergebnissen ausgeschlossen, daß man sich durch eine einmalige Untersuchung in der Sprechstunde ein Bild von der Funktion des Gefäßsystems machen kann. Auf diese Weise werden vielleicht viele Menschen zu Hypertonikern gestempelt, die lediglich eine gewisse psychische Labilität aufweisen. Wie fein die Psyche auf die Vorgänge direkt während der Untersuchung anspricht, sieht man, wenn man Blutdruck und Puls beim Vorbereiten der Injektion unmittelbar vor derselben noch einmal prüft. Wir haben schon in Rücksicht auf die weiter unten zu schildernden Beobachtungen an der Pupille den Untersuchungsraum abgedunkelt. Es erwies sich dies ferner als zweckmäßig, da die Aufmerksamkeit der Kranken nicht durch das Sehen der Vorbereitungen und der Instrumente abgelenkt wurde. Es fiel auf, wie leicht manche Patienten auf solche scheinbaren Kleinigkeiten reagierten, und diese die Genauigkeit der Resultate trüben konnten. Hat z. B. ein Patient einen Anfangsdruck von 140 mm Hg nach Riva-Rocci, so kann während einer Ruhepause von 45 Minuten der Druck zunächst auf 110 mm Hg sich senken und auf dieser Höhe stehen bleiben. Sieht aber der Patient die Vorkehrungen zur Injektion, so kann man häufig, besonders bei psychisch labilen Menschen, prompt einen Wiederanstieg des Blutdrucks auf 140 mm Hg erleben. Diese Druckerhebung muß in solchem Falle festgelegt werden. Ist nach der Adrenalininjektion der Druck ebenfalls wieder 140 mm Hg, und hat man auf diese psychische Veränderung während der Injektion nicht geachtet, so kann man irrtümlicherweise annehmen, der Blutdruck sei von 110 auf 140 mm Hg durch das Adrenalin angestiegen, und legt somit eine positive Adrenalinwirkung fest, die in Wirklichkeit nicht vorhanden ist. Liegt eine psychische Steigerung des Blutdruckes vor, so kann man die absolute Veränderung auf die Injektion mit Adrenalin nicht einwandfrei feststellen, da es noch nicht erwiesen ist, inwieweit der psychisch erhöhte Blutdruck durch das Adrenalin beeinflußt wird. Es ist daher, wie bereits hervorgehoben, durchaus notwendig, die Ruhelage in jedem Falle festzulegen. Trotz der starken Verquickung von Psyche und v. Ns. muß man aber eine psychische Labilität von einer solchen im v. Ns. streng trennen; denn Leute, die starke psychische Kreislaufschwankungen zeigen, ergeben

bei unserer vegetativen Prüfung oft eine vollkommene Passivität gegenüber der Wirkung der angewandten Pharmaka.

2. Es wurde ferner im Gegensatz zu den seitherigen Untersuchungen neben dem systolischen auch der diastolische Blutdruck. gemessen. Der systolische Druck gibt bekanntlich das pulsatorische Maximum an, der dialostische Druck das pulsatorische Blutdruckminimum. Die Messung beider Druckarten hat für das psychische Moment einen gewissen differential-diagnostischen Wert: Ist bei einem Patienten der systolische Druck hoch, bei gleichzeitig niederem Blutdruckminimum, so handelt es sich auf Grund von objektiven Feststellungen am Herzen bei Herzkranken dann um eine echte Hypertonie, wenn die Pulsdruckamplitude, d. h. die Druckspanne zwischen systolischem und diastolischem Druck, dauernd selbst nach der Adrenalininjektion groß bleibt. Die Druckunterschiede zwischen systolischem und diastolischem Druck werden sich in diesem Falle beispielsweise mit 140—150 mm Hg (Blutdruckmaximum) und 40 bis 50 mm Hg (Blutdruckminimum) zeigen. Ist die Pulsdruckamplitude dagegen durchschnittlich oder sogar gering bei hohem systolischen Wert, so handelt es sich um eine psychisch bedingte Druckhöhe bei labilem Gefäßsystem.

3. Die Beobachtungen der Pupillen bei der Prüfung des v. Ns. sind bisher größtenteils von Internisten gemacht worden. Es fehlen fast in allen Arbeiten Angaben darüber, unter welchen Bedingungen und mit welchen Meßinstrumenten die Pupillenbeobachtung erfolgte. Da wir nun aber wissen, wie schwierig Pupillenbeobachtungen im allgemeinen sind, wieviel Fehlerquellen ausgeschaltet werden müssen, um einwandfreie Vergleichsresultate zu ermitteln, so schien es wünschenswert, mit Hilfe der modernen ophthalmologischen Spezialapparate noch einmal die Beobachtungen des Pupillenspieles bei der Prüfung des v. Ns. zu wiederholen.

Zur Untersuchung diente das von der Firma C. Zeiß hergestellte Differential-Pupilloskop nach v. Hess (7). Da es darauf ankam, die Pupillendurchmesser unter verschiedenen Versuchsbedingungen zu messen, wurde ein Okularmikrometer benutzt. Der Abstand der schwarzen konzentrischen Ringe dieses Okularmikrometers betrug $^1/_{10}$ mm voneinander. Mittels eines einfachen Hebelgriffes war es bei dem Apparat durch Vorschalten und Wegnahme von Graukeilen leicht möglich, einen Lichtreiz von bestimmter gleicher Intensität auszulösen. Eine dritte Person protokollierte die abgelesenen Werte. Der Gang der Untersuchung war folgender: Es wurde zunächst im Verlaufe von $^3/_4$ Stunden mittels mehrerer Messungen

1. die physiologische Pupillenweite bei einem bekannten konstanten Licht, das während der Dauer der ganzen Untersuchung nicht geändert wurde, bestimmt. Und zwar wurden die durch die Pupillenunruhe bedingten beiden Grenzwerte ermittelt.

In der 2. Messung wurde nach Verdunkelung des Auges durch Vorschalten der Graukeile das hierbei erreichte Erweiterungsmaximum gemessen. Bei allen Untersuchungen wurden dieselben Graukeile von mittlerer Dichte benutzt. Dadurch wurde eine nicht zu starke Verdunkelung hervorgerufen, die einerseits eine gute Beobachtung auch der weniger intensiv beleuchteten Iris zuließ, andererseits durch den nicht zu großen Unterschied in der Lichtintensität eine sehr schnelle und damit physiologische Feinheiten verwischende Kontraktion der Iris vermied.

Durch die 3. Messung endlich wurde durch Wegnahme der Graukeile der Lichtreflex ausgelöst und das darauf einsetzende Kontraktionsmaximum bestimmt. Dem Kontraktionsmaximum folgt bekanntlich sehr schnell eine sekundäre Erweiterung, an die sich eine zweite Kontraktion der Pupille anschließt. Auch die Durchmesser der Pupille während der sekundären Erweiterung und der sekundären Verengerung wurden nach Möglichkeit festgehalten.

Diese Versuchsanordnung ermöglichte eine genaue Kontrolle aller Pupillenveränderungen sowohl bei konstantem hellen Licht als auch bei bekanntem herabgesetzten Licht. Wird eine Pupille unabsichtlich verdunkelt, sei es durch den Schatten des Beobachtungsinstrumentes, durch eine Änderung der Lichtquelle oder sei es dadurch, daß durch eine Blickwendung des Patienten nicht mehr die gleiche Netzhautstelle erregt wird, so folgt daraus eine Erweiterung der Pupille. Diese Fehler, die eine vergleichende Messung der Pupillendurchmesser unmöglich machen, werden bei der beschriebenen Beobachtungseinrichtung mit Sicherheit vermieden. Nur bei Berücksichtigung der eben genannten Vorschriften können die Pupillenmessungen als zuverlässig angesehen werden. Dies ist vielleicht eine Erklärung für die sehr verschiedenen Resultate der einzelnen Beobachter und die abweichende Beurteilung des diagnostischen Wertes der Adrenalinmydriasis nach Löwi.

Untersuchungsergebnis.

Im Laufe der letzten $1^1/_2$ Jahre wurden bei etwa 60 Patienten Funktionsprüfungen des v. Ns. mit annähernd 200 Einzeluntersuchungen vorgenommen. Wir sind uns wohl bewußt, daß die genannte Zahl, — um ein Urteil über den Wert einer Methode zu erhalten, — nur

klein ist, es liegen aber technisch bei diesen Untersuchungen gewisse Schwierigkeiten vor. Man benötigt unter Umständen für die Prüfung eines einzigen Patienten eine volle Woche. Wird nämlich durch psychische Labilität des Patienten die notwendige Ruhelage nicht erreicht, so muß die Untersuchung abgebrochen und am nächsten Tage von neuem begonnen werden. Trifft man ferner auf unerwartete Ergebnisse bei der Prüfung, empfiehlt es sich, eine Kontrolluntersuchung vorzunehmen. Der Untersucher kann sich um so eher täuschen, als die Reaktionen bei der intravenösen Injektion oft schon wenige Sekunden nach der Injektion einsetzen, und es eben darauf ankommt, diesen Augenblick zu erfassen. Es ist ratsam, die Injektion durch eine dritte Person ausführen zu lassen, damit die Untersucher selbst schon in den nächsten Augenblicken ihre Prüfung vornehmen können.

Der Blutdruck wurde nach der Methode von Marey durch Auskultation der akustischen Phänomene an der komprimierten Kubitalis bestimmt. Synchron erfolgte die Beobachtung des Pulses.

Die Menge der zur Prüfung verwandten Pharmaka war in jeder Hinsicht die gleiche, wie sie Platz angegeben hat, d. h. 0,00001 g Adrenalin, 0,00075 g Atropin und 0,0075 g Pilokarpin.

Adrenalin[1]).

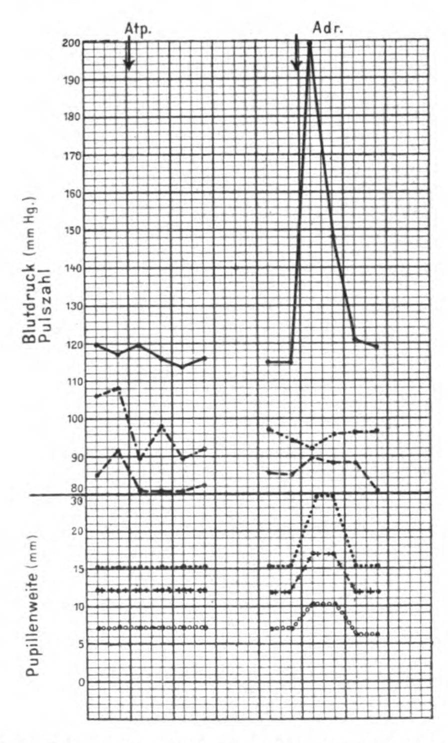
Platz verlangt bei positiver Adrenalinwirkung 1. Blutdruckanstieg sofort nach der Injektion auf über 150 mm Hg. Beim Normalen steigt nach seinen Angaben der Blutdruck nur bis 150 mm Hg. 2. Pulsbeschleunigung um mehr als 30 Schläge. Beide Forderungen erklären sich durch Acceleranswirkung des Adrenalins. 3. Beschleunigung der Atemfrequenz. 4. Steigen des Blutzuckers. 5. Glykosurie. 6. Veränderung des Blutbildes im Sinne einer Lymphozytose.

Beim Versuch, eigene Ergebnisse mit denen von Platz in Einklang zu bringen, zeigt sich, daß sich mit den verwendeten niederen Adrenalindosen Blutdruckwerte über 150 mm Hg selbst beim Sympathikotoniker sehr selten erreichen lassen. Nicht immer folgt die Pulskurve dem Anstieg des Blutdrucks (Kurve 1). Alle Fälle ohne Anstieg von Blutdruck und Puls bezeichnen wir zwangsläufig als normal. Die Auslegung der Adrenalinwirkung bei den verwendeten Dosen ist wohl noch nicht in der wünschenswerten Weise erreicht, besonders wenn es sich in zweifelhaften Fällen um eine verhältnis-

---

1) Suprarenium syntheticum (Höchst) und Paranephrin (Merck). Beide Präparate erwiesen sich als gleichwertig.

mäßig geringe Adrenalinwirkung handelt. Die Forderungen von Platz treffen bei einem großen Teil der Patienten nicht zu, da die Höhe



Kurve 1*). Positive Adrenalinreaktion, erkenntlich in einer Steigerung des systolischen Blutdrucks und Mydriasis. Vollkommen negative Atropinwirkung.

des Blutdrucks während der Prüfung abhängig ist von dem Blutdruck beim Beginn der Untersuchung. Es ist anzunehmen, daß die seither

*) Zeichenerklärung zu den Kurven 1—3:

— = systolischer Blutdruck,
--- = diastolischer Blutdruck,
-·- = Pulszahl,
······ = Erweiterungsmaximum der Pupille,
+++ = physiologische Pupillenweite,
ooo = Kontraktionsmaximum der Pupille,
Atp. = Atropin,
Pilp. = Pilokarpin,
Adr. = Adrenalin,
↓ = Injektion.

Der Radius der Pupillen (in $^1/_{10}$ mm) ist als Maßstab den Zeichnungen zugrunde gelegt.

benutzten Adrenalindosen zu gering sind. Eine große Hilfe bei der Bewertung unserer Ergebnisse am sympathischen System sind die Beobachtungen am Auge. In der Regel konnte eine geringe Mydriasis bei allen Untersuchten nach der intravenösen Adrenalininjektion beobachtet werden. Nur wenn die Pupillenerweiterung schnell einsetzte, deutlich wahrnehmbar war und die Fehlergrenzen der Beobachtung überschritt ($^1/_{10}$ mm), haben wir unter Berücksichtigung der Allgemeinerscheinungen in ihr ein Zeichen der Erregbarkeitssteigerung im sympathischen Nervensystem erblickt (Kurve 1). Es hat nach diesen Untersuchungen den Anschein, als ob die nervösen Endapparate der Irismuskulatur empfindlicher als Blutdruck und Puls auf das intravenös verabreichte Adrenalin reagieren.

Die subjektiven Empfindungen nach der Adrenalininjektion (Kopfschmerzen, Herzklopfen) wurden oft deutlich wahrgenommen, ebenso häufig aber wie die objektiv nachweisbaren Veränderungen (Blässe, Tremor) auch vermißt. Da uns nach zahlreichen Untersuchungen der Einfluß psychischer Momente auf die Atemfrequenz zu bedeutend erschien, glaubten wir ihre Beobachtung bei der pharmakodynamischen Prüfung vernachlässigen zu können. Die Bestimmung des Blutzuckers ist unberücksichtigt geblieben. Soll die Methode für große Reihenuntersuchungen Anwendung finden, so liegt in der Einfachheit der Technik ihr Hauptwert. Es wird sich nicht überall erreichen lassen, dauernde Blutzuckerkontrollen durchzuführen. Bei einem größeren Teil der Patienten, bei denen auf Glykosurie und Lymphozytose bzw. Eosinophilie, wie sie von Wollenberg (8) angegeben ist, geachtet wurde, konnten diese bei den genannten Dosen in der Regel nicht festgestellt werden.

Viel genauer als beim Adrenalin lassen sich die Untersuchungsergebnisse bei den parasympathischen Giften Atropin und Pilokarpin bestimmen.

Atropin.

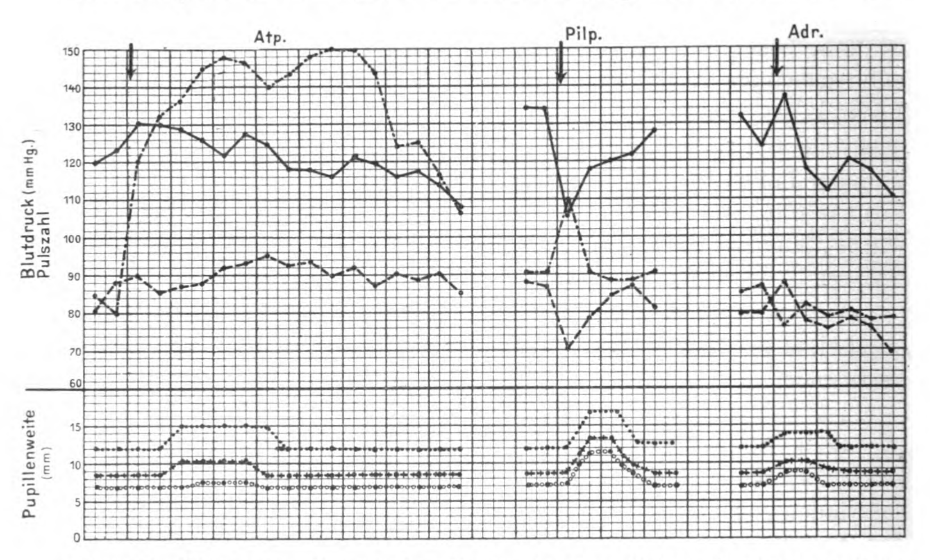
Beim Atropin fordert Platz durch Lähmung des Parasympathikus Pulsbeschleunigung um 30—40 Schläge, Gefäßerweiterung, Verschwinden der respiratorischen Arythmie, Trockenheit im Munde, an der Haut und einige subjektive Symptome, vor allem Kopfschmerzen. Bei der Beurteilung der Frage, ob es sich um eine positive oder negative Atropinwirkung handelte, ergaben sich auch hier einige Schwierigkeiten. Nähern sich die Werte des systolischen Blutdruckes (Blutdrucksenkung) und der Pulszahl (Pulsbeschleunigung) einander, so daß die Pulszahl größer als die für den systolischen Blutdruck ermittelte Zahl wird, kann man

von einem positiven Ausschlag sprechen. In der Zeichnung werden sich ihre Kurven kreuzen, wenn — wie in Kurve 2 — derselbe Maßstab für beide Werte zugrunde gelegt wird. Eine Annäherung der Kurven allein genügt nicht (Kurve 3), sondern entscheidend ist die Tendenz der genannten Kurven, sich deutlich zu schneiden.

Auf den diastolischen Blutdruck hatte das Atropin keinen Einfluß. Das Verschwinden der respiratorischen Arythmie konnte in der Mehrzahl der Fälle bestätigt werden. Die subjektiven Angaben über Trockenheit im Munde widersprachen sich so häufig, daß sie unberücksichtigt blieben, während sich das Trockenwerden der Haut, besonders bei Hyperhydrosis der Hände, als zuverlässiges Zeichen einer Empfindlichkeitssteigerung im parasympathischen System erwies. Eine Mydriasis sprach unter Berücksichtigung der genannten ausschlaggebenden Faktoren mit Wahrscheinlichkeit für einen erhöhten Tonus im Parasympathikus.

Pilokarpin.

Die Pilokarpinwirkungen (Hitzegefühl, vermehrte Schweißsekretion usw.) ließen sich zahlen- und kurvenmäßig nicht bestimmen. Da-



Kurve 2. Vagotonie: Kreuzen der Kurven des systolischen Blutdrucks und der Pulszahl nach Atropin und Pilokarpin. Sinken des diastolischen Blutdrucks nach Pilokarpin. Mydriasis nach Atropin und Pilokarpin. Negative Wirkung des Adrenalins.

gegen zeigte der Blutdruck folgende Veränderungen: Wenn auch der systolische Blutdruck bei der Mehrzahl der Untersuchten sofort nach

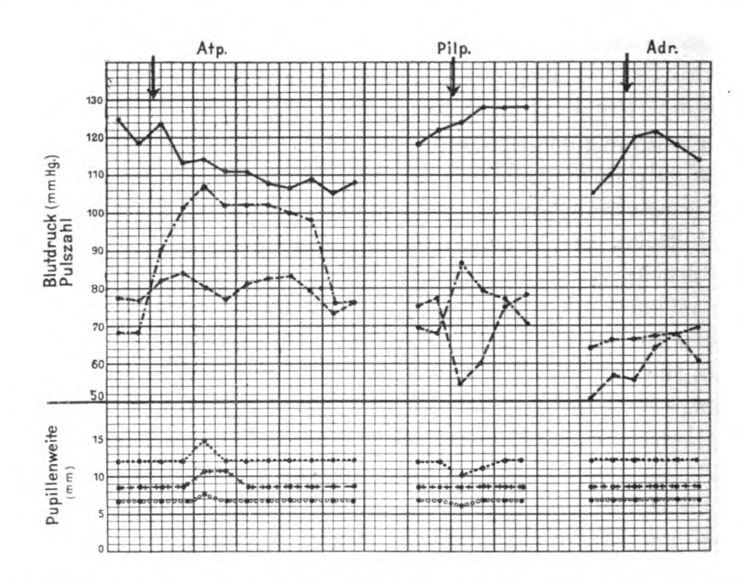
der Injektion steil abfiel, so konnte aber nur dann von einer positiven Pilokarpinwirkung gesprochen werden, wenn sich — wie beim Atropin — die Werte und somit in der Zeichnung die Kurven des systolischen Blutdrucks und der Pulszahl überschritten (Kurve 2). Daß beim Pilokarpin der Blutdruck sinkt, ist von Platz auch in einer jüngeren Arbeit angegeben worden, doch ist in der von diesem Autor vorgeschlagenen Methode zur Prüfung des v. Ns. auf den Blutdruck nicht eingegangen. Die angeführten Beobachtungen jedoch weisen auf den Wert einer genauen Blutdruckbestimmung auch beim Pilokarpin besonders noch aus folgenden Gründen hin. Der diastolische Druck geht dem systolischem im allgemeinen nicht parallel, ausgenommen beim Pilokarpin. Fast regelmäßig sinkt gemeinsam mit dem systolischen Druck auch der diastolische schnell, ja, der diastolische Druck erfährt sogar leichter eine Senkung als der systolische, so daß man fast von einer spezifischen Reaktion des Minimaldrucks sprechen könnte. Von ausschlaggebender Bedeutung war in vielen Fällen das Verhalten der Pupillen.

Beim intravenös gegebenen Pilokarpin können wir zwei Wirkungen auf die Pupille unterscheiden: eine Pupillenerweiterung — eine Pupillenverengerung. Die Pupillenerweiterung glauben wir aus folgenden Gründen als eine positive Reaktion auf das verabreichte Pilokarpin ansehen zu können. Alle pilokarpinempfindlichen Patienten leiden unter starkem Speichelfluß, heftigen Magen-Darmperistaltiken, Übelkeitsgefühl, das sich bis zum Erbrechen steigern kann. Bei dem Gefühl der Übelkeit wird die sensible Erregung durch die zentripetalen Bahnen der Nn. vagi zum Vaguskern geleitet. Durch Irradiationen dieses Reizes auf die übrige Medulla oblongata und die Kerne des bulbären autonomen Systems können auch die vom Centrum ciliospinale zum Dilatator iridis ziehenden sympathischen Nervenfasern erregt werden. Umgekehrt wird aber bei für Pilokarpin wenig empfindlichen Kranken die eigentliche pupillenverengernde Wirkung nicht durch einen Dilatatorreiz überlagert werden. Auch dies fanden wir bei unseren Untersuchungen bestätigt (Kurve 3). Eine Pupillenerweiterung beim Pilokarpin bedeutet demnach für uns ein Zeichen des positiven Ausfalls der Prüfung des Parasympathikus.

Was ist demnach normal?

Der Normale spricht entweder gar nicht an, oder er kann in beiden Systemen, aber nur innerhalb gewisser Grenzen reagieren, was einen gewissen Gegensatz zur Eppinger-Hessschen Lehre darstellt, wonach ein dauernder Tonus in einem der beiden Systeme beobachtet wurde (Kurve 3).

Es ist noch hinzuzufügen, daß bei einer Reihe von Patienten die physikalische Prüfung des v. Ns. der pharmakodynamischen vorausgeschickt wurde (Beobachtung des Aschnerschen, Erbnerschen und Czermakschen Versuches). Die Ergebnisse beider Prüfungsmethoden deckten sich nur in einem Teil der Fälle. Es ist den pharmakodynamischen Resultaten auf Grund der weitaus exakteren Methode der größere Wert zuzusprechen. Gleichzeitig wurden noch



Kurve 3. **Pupillenverengerung ein Zeichen des negativen Ausfalls der Pilokarpinreaktion beim Normalen. Kein Kreuzen der Kurven des systolischen Blutdrucks und der Pulszahl. Negative Atropin- und Adrenalinwirkung.**

bei einer größeren Zahl der Kranken die Funktionen des somatischen Nervensystems geprüft (Reflexe, Sensibilität, Sinnesorgane, Magenfunktion), aber keine durchgehenden Besonderheiten gefunden, zumal keine die sich mit den Reaktionen des v. Ns. in irgendeine Parallele bringen ließen.

Zusammenfassung.

1. Es wurde eine systematische Untersuchung des v. Ns. an Hautkranken ausgeführt, und zwar handelte es sich um Funktionsprüfungen bei etwa 60 Patienten mit annähernd 200 Einzeluntersuchungen.

2. Es geht aus den Beobachtungen hervor, daß bei den bisherigen Prüfungen des v. Ns. die Frage der Dosierung der angewandten Pharmaka nicht genügend berücksichtigt worden ist. Den kleinsten Dosen — intravenös injiziert — ist der Vorzug zu geben.

Es wurde nach der Methode von Platz verwendet: 0,00001 g Adrenalin, 0,0075 g Atropin und 0,0075 g Pilokarpin.

3. Der Einfluß der Psyche auf das v. Ns. ist bisher zu wenig berücksichtigt worden. Schwankungen und Ungenauigkeiten der ermittelten Werte können vielleicht dadurch erklärt werden.

4. Im Gegensatz zu den seitherigen Untersuchungen wurde neben dem systolischen auch der diastolische Blutdruck bei sämtlichen verwendeten Pharmazis gemessen. Es ist dadurch möglich, eine echte Hypertonie von einer psychisch bedingten Drucksteigerung abzutrennen und die einzelnen Reaktionen kurven- und zahlenmäßig besser festzulegen.

5. Die von Internisten bisher angestellten Pupillenbeobachtungen sind nicht als einwandfrei zu bezeichnen. Selbst unter der Voraussetzung, daß die Pupillenbeobachtung durch ein Vergrößerungsinstrument erfolgte, — worüber sich aber in der Literatur keine Angaben finden, ist eine solche Beobachtung ohne genaues Befolgen der oben genannten Vorschriften (s. 332) als unzuverlässig anzusehen. Die Pupillenbeobachtung kann nach der beschriebenen Methode dann differential-diagnostische Bedeutung gewinnen, wenn die Allgemeinuntersuchung kein eindeutiges Resultat ergibt. Hierzu gehören die Fälle, bei denen sich bei einem labilen Gefäßsystem ein hoher systolischer Blutdruck findet, der z. B. die Adrenalinwirkung nicht klar zur Geltung kommen läßt. Aus dem pupillenerweiternden bzw. pupillenverengernden Einfluß des Pilokarpins kann auf einen gesteigerten oder normalen Tonus im Parasympathikus geschlossen werden.

6. Die Auslegung der Adrenalinwirkung ist noch nicht in der wünschenswerten Weise erreicht; denn bei den verwendeten niederen Dosen ließen sich die Forderungen von Platz — Blutdruckwerte über 150 mm Hg — nicht erfüllen.

7. Beim Atropin wie beim Pilokarpin sprechen wir dann von einer positiven Wirkung, wenn sich die Werte des systolischen Blutdruckes und der Pulszahl einander nähern, so daß die Pulszahl größer als die für den systolischen Blutdruck ermittelte Zahl wird.

Literatur.

1. Thiel, v. Graefes Arch. f. Ophth. 1924, Bd. 113, S. 329. — 2. Martius, Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Enzyklopädie der klin. Med., Springer, Berlin 1914. — 3. Vgl. Brill und Thiel, Vereinig. d. mitteld. Augenärzte, Leipzig 30. XI. 1924 und Med. Gesellsch. zu Jena 17. XII. 1924. — 4. Platz, Klin. Wochenschr. 1923, II. Jahrg., Nr. 30, S. 1423. — 5. Zondeck und Ucko, Ebenda 1925, IV. Jahrg., Nr. 1, S. 6. — 6. Aschner, Ebenda 1923, II. Jahrg., Nr. 23, S. 1060. — 7. v. Hess, Arch. f. Augenheilk. 1916, Bd. 80, S. 213. — 8. Wollenberg, Ztschr. f. klin. Med. 1921, Bd. 92, Hft. 1—3.

XIX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Über Kombinationswirkungen des Kampfers.

Von

Werner Lipschitz und Josef Osterroth.

(Mit 34 Kurven.)

(Eingegangen am 9. III. 1925.)

Die nachfolgenden Versuche gingen von der Frage aus, welcher Grad von Funktionsänderung überlebender Organe eintritt, wenn man Kampfer mit anderen Arzneimitteln kombiniert auf sie wirken läßt. A priori sind drei Möglichkeiten vorhanden:

1. Die Kombinationswirkung stellt eine Potenzierung dar,
2. sie setzt sich additiv aus den Einzelwirkungen zusammen,
3. es kommt zu einem Endeffekt, der gegenüber der Summe der Einzeleffekte relativ vermindert ist oder gar absolut geringer ist als einer der Einzeleffekte, oder endlich die Wirkungsrichtung kehrt sich um.

Die Entscheidung zwischen diesen Möglichkeiten mußte auf breiter Basis, d. h. mittels mehrerer überlebender Organe und mit Hilfe verschiedenartiger Pharmaka gesucht werden und hat theoretisches wie praktisches Interesse. Denn wenn auch eine am isolierten Organ nachgewiesene Potenzierungswirkung nicht ohne weiteres therapeutisch verwertbar zu sein braucht, weil der Nutzen der Arzneikombination [1]) nur dann größer ist als die Anwendung der einzelnen Mittel, wenn sich die potenzierte erwünschte Wirkung mit nichtpotenzierten unerwünschten verbindet, wird doch bei vielen Handelspräparaten gerade auf eine Potenzierungswirkung Wert gelegt. Als Beispiel eines solchen Kombinationspräparates wurde Kampfer + Papaverin gewählt,

---

1) Siehe Storm van Leeuwen, Über die Wirkung von Arzneigemischen. Naturwissenschaften 1920.

das als stark wirkendes Spasmolytikum und Herzanaleptikum bezeichnet wird[1]).

Wichtiger schien noch die Beantwortung unserer Frage, nachdem Hermann Wieland[2]) die therapeutische Herzwirkung des Kampfers als eine adsorptive Verdrängung definiert hatte, indem er der Meinung war, daß Kampfer die Wirkung herzlähmender Pharmaka wie auch des zur Hypodynamie führenden unbekannten physiologischen Stoffwechselproduktes unspezifisch, d. h. rein physikalisch-chemisch, beseitigt. Auf diesen allgemeinen physikalisch-chemischen Wirkungsmechanismus führt er die »stimulierende« Herzwirkung des Kampfers zurück, die — in Übereinstimmung mit den Tatsachen — immer nur am vergifteten oder irgendwie geschädigten Organ nachweisbar wird; so komme es, daß der Kampfer an dem Punkte anzugreifen scheine, von dem er ein Gift entfernt habe, und naturgemäß in entgegengesetzter Richtung wirke wie die Gifte selbst.

Wenn diese Auffassung von der Kampferwirkung als einer adsorptiven Verdrängung richtig ist, müßte sie sich an einem biologischen Testobjekt nachweisen lassen, das in seinen Funktionen und ihrer pharmakologischen Beeinflußbarkeit weniger kompliziert ist als das Herz, oder aber es müßte durch chemisch-analytische Methoden tatsächlich eine Veränderung des Verteilungsgleichgewichtes eines Giftes unter Kampfer zwischen Zelle und Außenflüssigkeit bewiesen sein.

Beispiele für eine Adsorptionsverdrängung irgendwelcher Stoffe, besonders wenig kapillaraktiver durch hochaktive, sind bekannt und exakt bewiesen[3]); es sei nur an die Verdrängung des Traubenzuckers[4]) oder Cystins[5]) durch kapillaraktive Stoffe von Blutkohle oder an die gegenseitige Verdrängung von Blausäure und Narkoticis erinnert, die sich als Abschwächung der Giftwirkung gegenüber den Zelloxydationen[6]) zahlenmäßig äußert. Da jedoch vom Kampfer derartiges nicht bewiesen ist und, wie sich im folgenden zeigen wird, bei biologisch in Betracht kommenden Konzentrationen auch an Hand zahlreicher Versuche nicht zeigen ließ, kann in dem herzstimulierenden Effekt kein Beweismittel für die Wielandsche Hypothese erblickt werden, sondern im Gegenteil weiterhin eine zu klärende Frage, für die un-

1) Z. B. Kampfer-Papaverin-Gelatinetten (Knoll).

2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1921, Bd. 89, S. 47.

3) Siehe Freundlich, Kapillarchemie, Leipzig 1923.

4) P. Rona und v. Tóth, Biochem. Zeitschr. 1914, Nr. 64, S. 288.

5) O. Warburg, z. B. Festschr. der Kaiser-Wilh.-Ges. 1921, S. 224.

6) Derselbe, Ergebn. d. Physiol. 1914, S. 308. — Lipschitz und Gottschalk, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 191, S. 21.

seres Erachtens die alte Auffassung von dem Nebeneinander mehrerer spezifischer Angriffspunkte: »Erregung der daniederliegenden motorischen Apparate, Schwächung pathologisch gesteigerter Reizleitung« vorläufig am meisten Vertrauen verdient. Auch die Versuche von O. Tschernewa und O. Rießer[1]) über die Aufhebung der Veratrin- und Azetylcholin-Erregungskontraktur des Froschgastroknemius durch Kampfer bilden bei der Kompliziertheit der Erscheinungen keinen klaren Beweis für die Auffassung einer unspezifischen Verdrängung zumal Kombination von Kampfer mit Narkoticis nicht zu einer Aufhebung, sondern im Gegenteil zu einer Beschleunigung des Eintritts der Narkosekontraktur führte.

Wir legten im folgenden besonderen Wert auf Prüfung von Mitteln, die am gleichen Organ gleichsinnig mit Kampfer, also meist hemmend wirken, prüften daneben auch entgegengesetzt wirkende und fanden an Testobjekten, die eine quantitative Messung der Stärke von pharmakologischen Effekten gestatteten, immer dann eine additive Wirkung, wenn hemmende Kampferkonzentrationen mit hemmenden Konzentrationen anderer Pharmaka kombiniert wurden, — keinen verminderten Effekt des hemmenden Pharmakons, wenn pharmakologisch unwirksame Kampferdosen angewendet wurden, von denen man nach Wieland am ehesten den unspezifisch verdrängenden Effekt hätte erwarten sollen. Kombinierte man schließlich erregende Mittel mit Kampfer, so trat keine Verminderung der Wirkung ein, wenn Kampfer in unterschwelligen Konzentrationen, und die zu erwartende Verminderung des Effektes, wenn Kampfer in lähmenden Grenzkonzentrationen angewendet wurde. Dabei war es ohne Bedeutung, ob Substanzen geprüft wurden, die nach der herrschenden Auffassung als spezifische Nervengifte oder als an der Muskelzelle angreifende Gifte zu bezeichnen sind. Besondere Beweiskraft scheint endlich Versuchen zuzukommen, die die additive Atmungshemmung von Froschmuskelzellen und übereinstimmend damit von zerschnittener Warmblüterherzmuskulatur unter der kombinierten Einwirkung von Kampfer und Chloralhydrat quantitativ zu messen erlaubten. Denn gerade an Muskelzellen wurde früher die Wirkungsverminderung von Blausäure und Narkoticis durch gegenseitige Adsorptionsverdrängung gezeigt.

Wenn man also nicht eine — bisher völlig unbewiesene — ganz spezifische Rolle der Herzganglien für Adsorptionsvorgänge annehmen will, fehlt für die Wielandsche Hypothese ein experimenteller Be-

---

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1923, Bd. 99, S. 346.

weis. Aber selbst einer derartigen Annahme stehen gewichtige Bedenken entgegen; denn wenn auch bekannt ist, daß die Art des Adsorbens von Bedeutung für die Stärke der Adsorptionswirkung ist, hat sich doch nach den Untersuchungen von Freundlich, Michaelis und Rona[1]) ergeben, daß die Reihenfolge der Adsorbenda bezüglich der Stärke ihrer Adsorbierbarkeit auch bei variierenden Adsorbentien die gleiche bleibt. Für das Phänomen der Adsorptionsverdrängung aber kommt es wohl gerade auch auf das Verhältnis der Adsorbierbarkeiten an.

Über die praktische Verwertbarkeit der Kombination Kampfer + Papaverin sagen unsere Versuche nichts Ungünstiges aus; im Gegenteil wissen wir, daß die Kombination auch von zwei am gleichen Wirkungsort rein additiv wirkenden Mitteln von großem Nutzen sein kann, wenn die eventuellen Nebenwirkungen verschiedenartig sind und sich also nicht summieren. Das ist für Kampfer und Papaverin wegen der ganz verschiedenen chemischen Konstitution, physikalisch-chemischen Eigenschaften und dementsprechend ihrer ganz verschiedenen Resorption, Verteilung im Organismus und Ausscheidungsart und -Geschwindigkeit in hohem Grade wahrscheinlich. Überdies haben Versuche von Fröhlich und Pollak[2]) besonders günstige Ergebnisse mit dieser Kombination am vorher geschädigten Rattenherzen gehabt, so daß manches für ihren Wert sprechen dürfte.

Selbstverständlich wurde bei allen Versuchen darauf geachtet, nur mit Konzentrationen der Pharmaka zu arbeiten, die den Grenzwerten nahe lagen, d. h. die nur mäßig starke und gut reversible Wirkungen auslösten.

Experimentelles.

A. Beeinflussung der mechanischen Funktionen überlebender Organe[3]).

I. Säugetierherz.

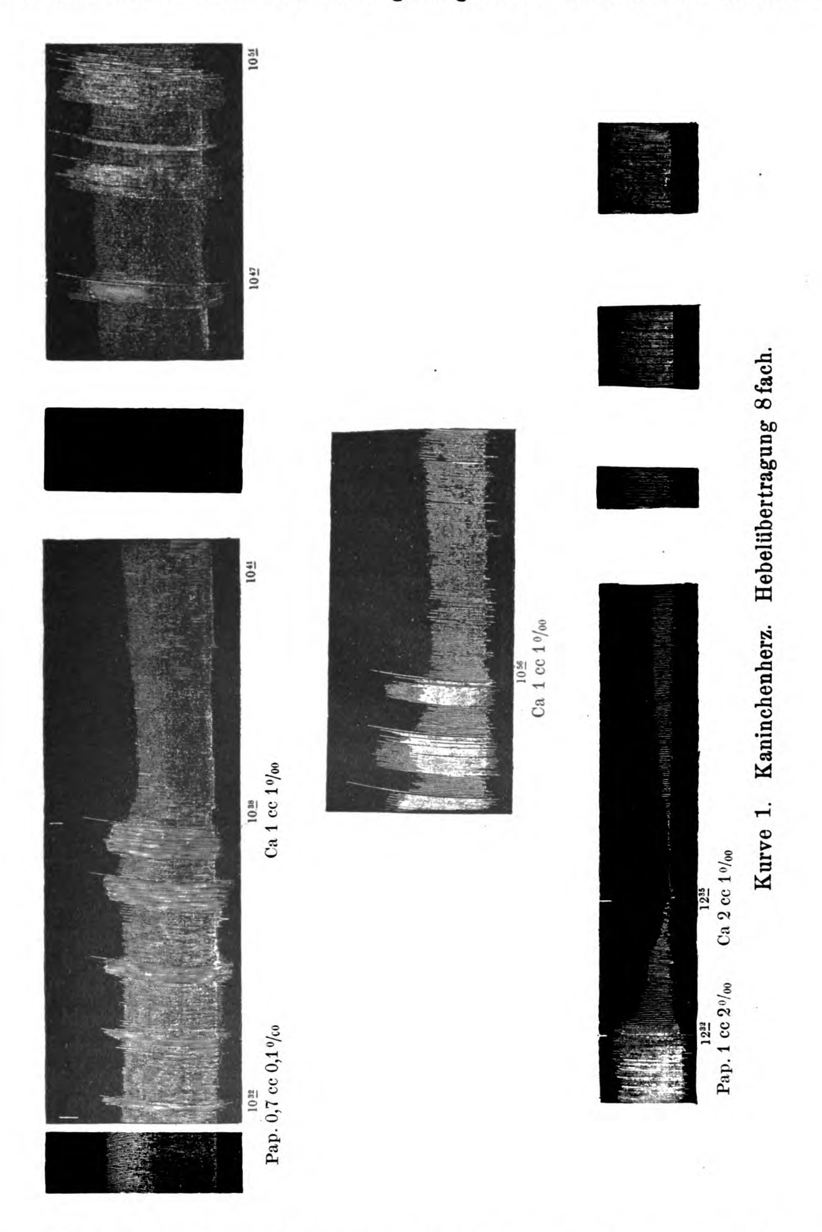
Kaninchenherzen wurden nach Locke-Rosenheim in üblicher Weise durchströmt. Nach Registrierung der Normalfunktion durch Befestigung einer Serphine mit Hebelübertragung an der Herzspitze wurde in der ersten Versuchsreihe durch das Seitenrohr der Herzkanüle das Gift oberhalb des Herzens in die Durchströmungsflüssigkeit injiziert. Seine wahre Konzentration blieb also undefiniert; da

1) Siehe z. B. Freundlich, Kapillarchemie S. 253 ff.

2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1920, Bd. 86, S. 127.

3) Die zur Verwendung kommenden reinen Präparate wurden uns in dankenswerter Weise von der Chemischen Fabrik Knoll & Co. überlassen.

die Kanüle von der Injektionsstelle bis zur Spitze aber 3 ccm faßte, läßt sich die höchste ins Herz gelangende Konzentration schätzen.

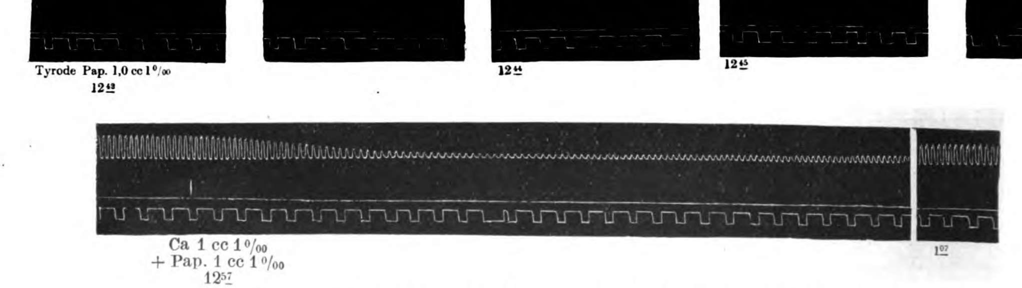


Kurve 1. Kaninchenherz. Hebelübertragung 8fach.

Als Erfolg der Injektion von kleinen Papaverinmengen (0,07 mg Sulfat) waren Perioden von außerordentlich gesteigerter Herzfrequenz

zu beobachten; diese hielten lange Zeit an, obwohl kein neues Papaverin mehr ans Herz gebracht wurde, verschwanden aber für eine gewisse Zeit, wenn 1—2 mg Kampfer in wässeriger Lösung nachgespritzt wurden. Diese Kampferwirkung, d. h. die Beseitigung der Extrasystolen, klang ab, konnte aber durch neue Kampferzufuhr wieder hervorgerufen werden. Umgekehrt bewirkte die etwa 20fache Papaverinkonzentration (1—2 mg Sulfat) rasch eintretende Herzverlangsamung und Abnahme der Hubhöhe, die in Herzstillstand endeten. Auch in diesem Falle scheint der Kampfer antagonistisch zu wirken. Es kommt bald nach Injektion von 1—2 mg Kampfer zum Wiedereinsetzen der Herzaktion, die sich rasch bis etwa zur Norm bessert (Kurve 1).

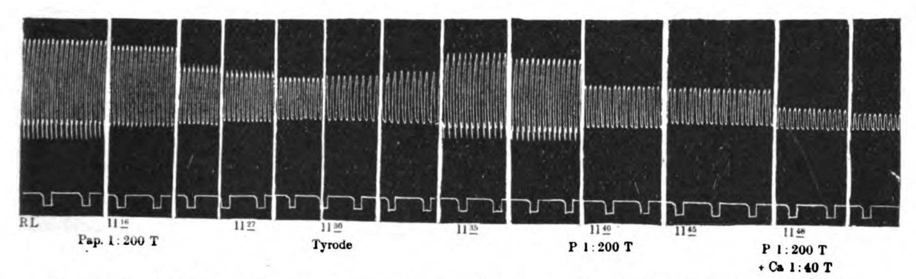
Wiederholung des Versuchs ergab prinzipiell das gleiche Resultat; Wirkung kleiner Papaveringaben: Unregelmäßige Perioden frequenter Herzaktion, die durch Kampfer etwa zur Norm zurückgeführt werden können. — Auch die beschleunigte Beseitigung der durch hohe Papaveringaben außerordentlich verschlechterten Herzaktion durch Kampfer war zu beachten. Von Interesse scheint noch die gleich-



Kurve 2. Überlebendes Kaninchenherz nach Locke-Rosenheim suspendiert. Zeitschreibung 2 Sekunden. Hebelübertragung 8fach. Man erkennt, daß bei Injektion von Papaverin allein nach 3 Minuten langer Durchströmung mit Tyrode die Herzaktion immer weiter im Sinne des Herzstillstands sich verschlechtert und erst nach 5 Minuten eine deutliche Besserung hervortritt, die nach 15 Minuten fast vollkommen wird, dagegen bei gleichzeitigem Papaverin-Kampferzusatz das Minimum der Herzaktion bereits nach weniger als 1/2 Minute durchschritten wird und die Herzaktion nach 10 Minuten wieder vollkommen normal ist.

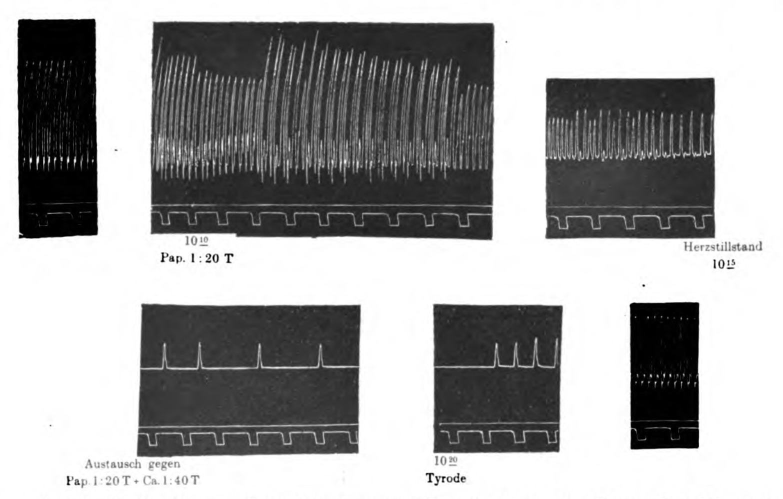
zeitige Injektion von 1 mg Kampfer und 1 mg Papaverinsulfat; die Herzaktion ging durch ein Minimum, hob sich aber von selbst bald wieder (Kurve 2).

In der zweiten Versuchsreihe sollten die Verhältnisse genauer studiert werden, doch zeigte es sich, daß das Kaninchenherz bei Dauerdurchströmung mit Papaverin auch in verhältnismäßig niedrigen Konzentrationen (1 : 200000) bald mit starker Funktionsverschlechterung reagiert, und daß auch gleichzeitiger Kampfergehalt (1 : 40000) diese Verschlechterung nicht hintanhält (Kurve 3). Die entsprechende



Kurve 3. Kaninchenherz. Dauerdurchströmung. Zeitschreibung 2,6 Sekunden. Hebelübertragung 8 fach.

Beobachtung wurde bei der Anwendung der zehnfachen Papaverinkonzentration 1 : 20000 unter gleichzeitiger Verwendung von Kampfer 1 : 40000 gemacht (Kurve 4). Andererseits beobachteten wir ohne

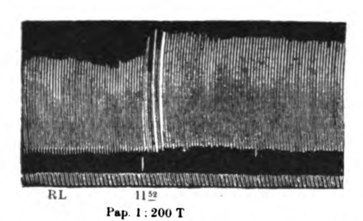


Kurve 4. Kaninchenherz. Hebelübertragung 8 fach. Zeitschreibung 2,6 Sekunden. Bei Dauerdurchströmung mit Papaverin 1 : 20 000 rasche Verschlechterung der Herzaktion, die nach 5 Minuten zum Herzstillstand führt. Austausch gegen Papaverin 1 : 20 000 + Kampfer 1 : 40 000 führt zu wenigen Schlägen, die aber auch bald aufhören; Austausch gegen Tyrode nach weiteren 5 Minuten führt rasch zu weitgehender Restitution.

Registrierung, in Übereinstimmung mit Fröhlich und Pollak[1]), die erheblich größere Durchblutungsgeschwindigkeit der Koronargefäße bei Verwendung von Kampfer-Papaverin.

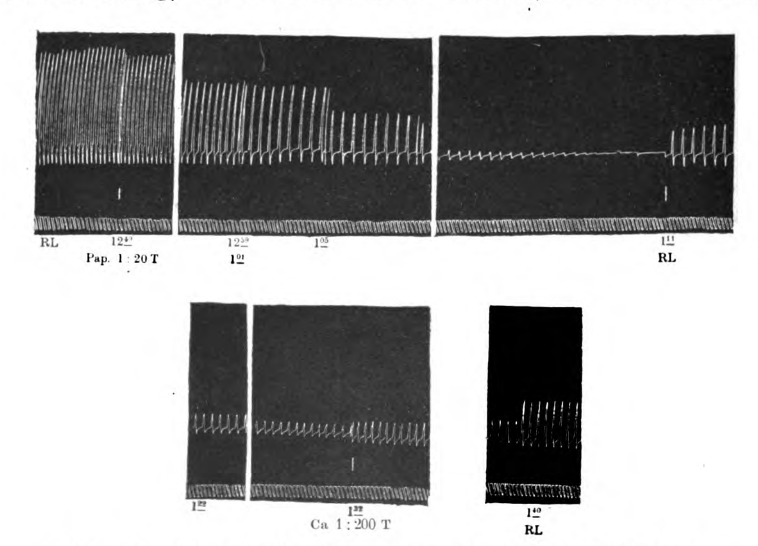
II. Froschherz.

Die Temporarienherzen wurden an der Straubschen Kanüle geprüft. Bei einem Gehalt der Kanülenflüssigkeit an 1 : 200000 Papaverinsulfat wurde eine ganz erhebliche Verstärkung der Herzaktion beobachtet, die mit normalem Rhythmus einherging (Kurve 5). Da-



Kurve 5. Straubsches Froschherz. Zeitschreibung 2 Sekunden. Hebelübertragung 7 fach. Kanüleninhalt 1 ccm.

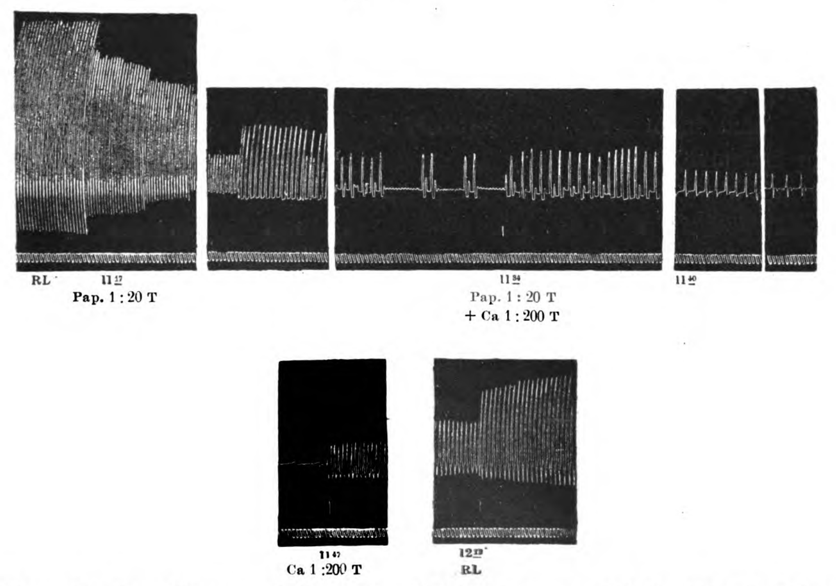
gegen bewirkte bereits die 5—20 fache Papaverinkonzentration eine Verschlechterung, die bis zum Stillstand führte, aber verhältnismäßig



Kurve 6. Straubsches Froschherz. Kanüleninhalt 0,75 ccm. Zeitschreibung 2 Sekunden. Hebelübertragung 7 fach.

1) a. a. O.

leicht durch Auswaschen mit Ringerlösung beseitigt werden konnte. Ein Gehalt der Ringerlösung an Kampfer (1 : 200000) schien in manchen Fällen in Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren die Beseitigung der Giftwirkung noch zu begünstigen (Kurve 6), — ja es konnte durch Ersatz des Kanüleninhalts eines unter Papaverin 1 : 20000 fast stehenden Herzens durch die Kombination der gleichen Papaverinkonzentration mit Kampfer 1 : 200000 ein Wiedereinsetzen der Herzaktion hervorgerufen werden (Kurve 7), das aller-



Kurve 7. Froschherz nach **Straub**. Hebelübertragung 7 fach. Kanüleninhalt 0,75 ccm. Zeitschreibung 2 Sekunden. Wiederholung dieses Versuchs ergab in drei weiteren Fällen prinzipiell das gleiche Resultat.

dings nur von kurzer Dauer war und in erneuten Herzstillstand überging.

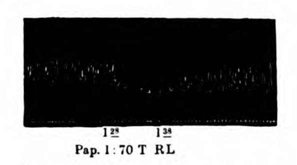
Wir möchten die belebende Wirkung des Kampfers in dieser Kombination als eine Erregung der Herzganglien auffassen.

III. Uterus.

Die Versuche wurden fast ausschließlich an Uterushörnern gravider und virgineller Meerschweinchen von durchschnittlich 2—300 g bei Körpertemperatur unter Durchperlen mit Sauerstoff ausgeführt.

Durch Papaverin 1 : 400000 bis 1 : 70000 wurde durchweg eine — gut reversible — Hemmungswirkung beobachtet, die entweder

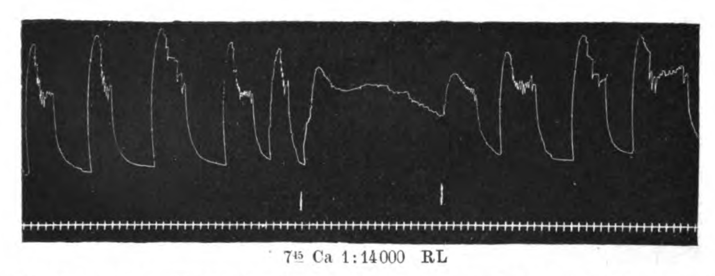
vorwiegend die Frequenz der Kontraktionen betraf oder besonders die Hubhöhe; häufig traten auch beide Effekte ein (Kurve 8).



$1^{\underline{28}}$ $1^{\underline{38}}$
Pap. 1 : 70 T RL

Kurve 8. Virgineller Kaninchenuterus. Hebelübertragung 4fach. Zeitschreibung 1 Minute. Viele andere Versuche am Meerschweinchenuterus ergaben prinzipiell das gleiche Resultat.

Auch beim Kampfer 1 : 40000 bis 1 : 10000 war das Typische die Hemmung der Uterusfunktion, die ganz vorwiegend die Hubhöhe betraf, während die Frequenz meistens gesteigert wurde. In manchen Fällen zeigte sich in Übereinstimmung mit Beobachtungen von W. Stroß[1]) eine Steigerung des mittleren Tonus durch Hebung des Fußpunktes (Kurve 9).



$7^{\underline{45}}$ Ca 1:14000 RL

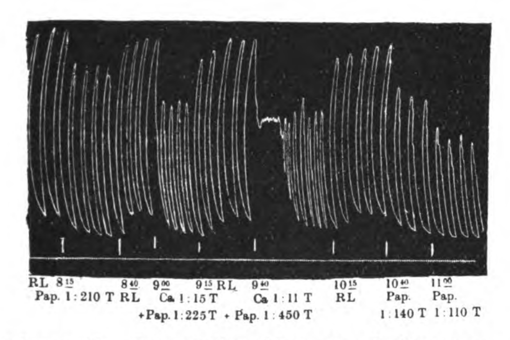
Kurve 9. Virgineller Meerschweinchenuterus. Zeitschreibung 1 Minute. Hebelübertragung 4fach. In mehreren weiteren Fällen konnte diese spastische Wirkung des Kampfers gezeigt werden, jedoch trat meist, besonders bei niedrigen Konzentrationen, Hemmung ein, die sich auch aus den folgenden Kombinationsversuchen ergibt.

Bei Kombination einer schwach lähmenden Papaverindosis mit Kampfer (Kurve 10) wird die Hubhöhe weiter deutlich vermindert; bei Austausch gegen Ringer treten die Normalfunktionen ein. Ebenso ist bei einem variierten Verhältnis der Kombinationskonzentrationen der Effekt deutlich über den der Komponenten gesteigert, während die Empfindlichkeit des Präparates etwa konstant bleibt.

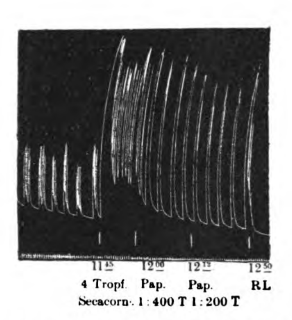
---

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1922, Bd. 95, S. 304.

Im Prinzip gleiche Beobachtungen wurden endlich gemacht, als die Kampfer- und Papaverinwirkungen am mit Secacornin »Roche« vorbehandelten Uterusstück geprüft wurden. Kampfer wie Papaverin



Kurve 10. Virgineller Meerschweinchenuterus. Zeitschreibung 1 Minute. Hebelübertragung 4 fach.



Kurve 11. Gravider Meerschweinchenuterus. Zeitschreibung 1 Minute. Hebelübertragung 4 fach.

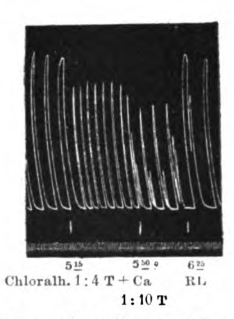
durchbrechen bei geeigneter Dosierung den Sekalespasmus (Kurve 11), kombiniert wirken sie additiv (Kurve 12).



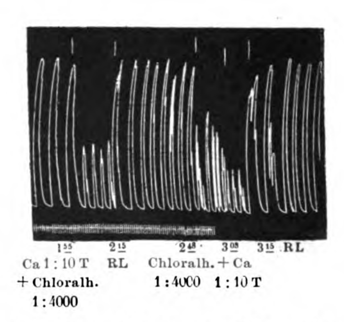


Kurve 12. Gravider Meerschweinchenuterus. Zeitschreibung 1 Minute. Hebelübertragung 4 fach. Man sieht, daß mit der Hälfte der als wirksam gefundenen Papaverinkonzentration der gleiche erschlaffende Effekt erreicht werden kann, wenn gleichzeitig eine Kampferkonzentration von 1 : 20 000 kombiniert angewendet wird, die bei vorhergehender Prüfung allein nur eine verhältnismäßig geringe Wirkung am gleichen Uterusstück ausgeübt hatte.

Kombinationen der beiden lähmenden Mittel Chloralhydrat 1:4000 + Kampfer 1 : 10000 ergaben bei wechselnden Versuchsbedingungen (verschiedene Reihenfolge oder Gleichzeitigkeit des Zusatzes) einwandfreie Additionswirkung (Kurve 13a und b).

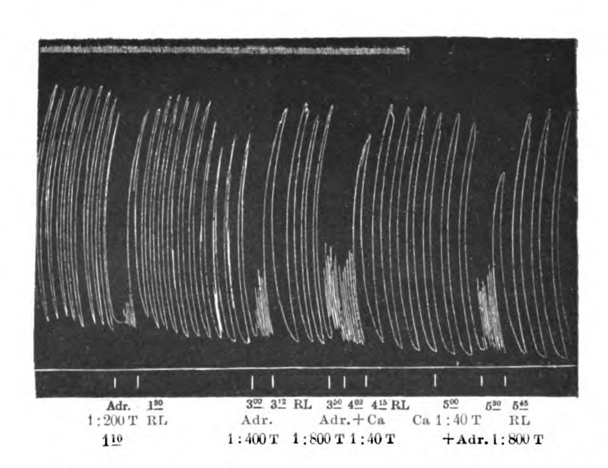


Kurve 13a. Virgineller Meerschweinchenuterus. Zeitschreibung 1 Minute. Hebelübertragung 4fach.



Kurve 13b. Virgineller Meerschweinchenuterus. Zeitschreibung 1 Minute. Hebelübertragung 4fach.

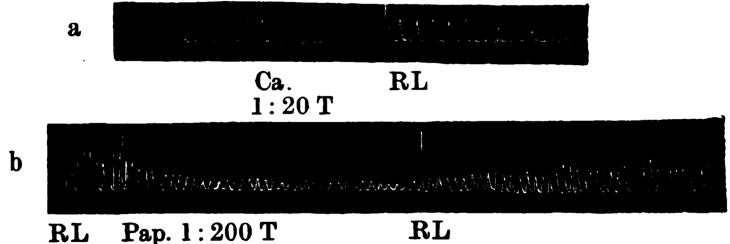
Endlich wurde die lähmende Wirkung des Adrenalins auf den Meerschweinchenuterus durch Kampfer deutlich verstärkt. Ebenso änderte Vorbehandeln mit Kampfer nichts an dem zu erwartenden Adrenalineffekt. Also wurde auch an den sympathischen Nervenenden, dem Angriffspunkt des Adrenalins, keine Verdrängungswirkung des Kampfers nachweisbar (Kurve 14).



Kurve 14. Gravider Meerschweinchenuterus. Zeitschreibung 1 Minute. Hebelübertragung 4fach.

IV. Darm.

Von kleinen Kaninchen wurden Darmstücke in üblicher Weise nach Magnus in Ringerlösung suspendiert und die Bewegungen der Längsmuskulatur registriert. Kampfer etwa 1 : 20000 wie Papaverin 1 : 200000 wirken stark, aber reversibel lähmend (Kurve 15 a und b).



Kurve 15 a und b. Kaninchendarm. Hebelübertragung 4 fach.

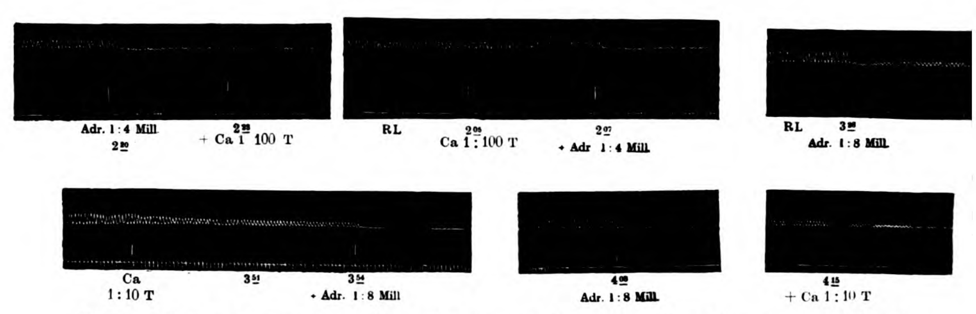
Umgekehrt wurde die Beobachtung gemacht, daß der Kampfer in niedrigen Konzentrationen ähnlich wie auf das hypodyname Herz auch auf den hypodynamen Darm in gewissem Umfang funktionsbessernd wirken kann. Die dafür geeignete Konzentration wurde zu 1 : 80000 bestimmt (Kurve 16).



Kurve 16. Ein Dünndarmstück vom Kaninchen in Ringerlösung suspendiert und mit Sauerstoff durchperlt, zeigte im Laufe einiger Stunden fortschreitende Funktionsverschlechterung, ohne daß die Nährflüssigkeit gewechselt wurde. Austausch gegen Kampfer 1 : 80 000 bewirkte eine Funktionsverbesserung derart, daß das Darmstück wieder etwa so ausgiebige Pendelbewegungen ausführte wie 1 Stunde vorher. Ein 2. Versuch ergab prinzipiell das gleiche Resultat.

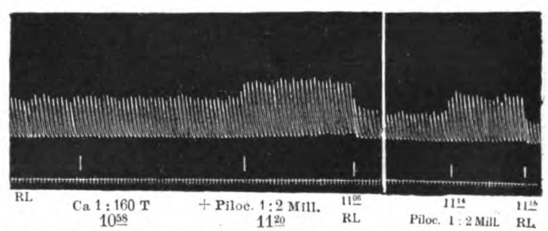
Methodisch störend war bei diesen Versuchen, daß die Empfindlichkeit des Darmpräparates sich schneller verändert als bei den Uteruspräparaten. Immerhin war auch hier die additive Kombinationswirkung für Kampfer und Papaverin und vor allem für Kampfer und Adrenalin eindeutig. Hier ließ sich besonders gut zeigen (Kurve 17), daß etwa unwirksame Kampferdosen (1 : 100000) die Adrenalinhemmung des Darmes (1 : 4000000) in keiner Weise antagonistisch beeinflussen, und ebenso, daß die Lähmungswirkung allmählich steigender Kampferkonzentrationen (1 : 40000, 1 : 20000 und 1 : 10000) sich zu der Adrenalinhemmung addiert, — ganz gleichgültig, ob erst der Kampferzusatz und dann Zugabe von Adrenalin erfolgt, oder umgekehrt.

Auch bei Kombination des darmerregenden Pilokarpins mit Kampfer in unwirksamen Konzentrationen (1 : 160000 bis 1 : 80000) wurde



Kurve 17. Kaninchendarm. Zeitschreibung 5 Sekunden. Hebelübertragung 4 fach.

der Pilokarpineffekt (1 : 2000000 bis 1 : 40000) in keiner Weise verhindert, wenn man von der auch ohne Kampfer zu beobachtenden, bei wiederholtem Zusatz von Pilokarpin erfolgenden Wirkungsminderung absieht (Kurve 18).



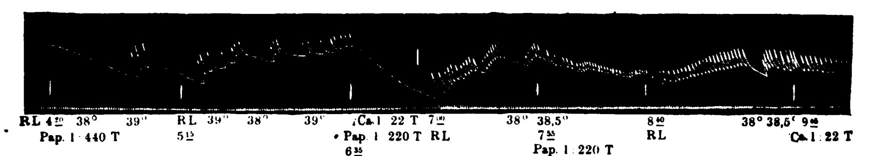
Kurve 18. Kaninchendarm. Zeitschreibung 5 Sekunden. Hebelübertragung 4 fach. Der Versuch wurde in der Weise durchgeführt, daß 5 mal Pilokarpin (mur.) in einer Grenzkonzentration von 1 : 2 Million zugesetzt und wieder fortgewaschen wurde. Es trat überall ein Effekt in dem Sinne ein, daß die Hubhöhe stark anstieg unter leichter Erhebung des Fußpunktes. Allerdings war die Stärke des Effekts bei jedem neuen Zusatz etwas verringert; jedoch machte es keinen Unterschied, ob vorher mit Kampfer 1 : 160 000 vorbehandelt wurde oder nicht. Auch Wiederholung des Versuchs an anderen Darmstücken ergab prinzipiell das gleiche Resultat.

V. Gefäßstreifen.

Es wurden nach dem Beispiel von O. B. Meyer[1]), E. Rothlin[2]) und G. Apitz[3]) Ringstücke aus den Carotiden junger (meist einjähri-

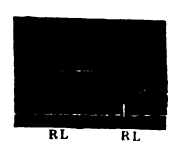
1) Zeitschr. f. Biol. 1906, Bd. 30, S. 354.
2) Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 111, S. 221.
3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1920, Bd. 85, S. 256.

ger) Rinder benutzt, die mit etwa 20 g belastet wurden. Als Suspensionsflüssigkeit wurde die von Apitz angegebene, sehr bikarbonatreiche Ringerlösung gewählt; unter diesen Umständen wurden bei kontinuierlicher Sauerstoffdurchperlung in einer Anzahl von Versuchen ausgiebige rhythmische Kontraktionen erzielt, für die mit Sicherheit zum Ziele führende Bedingungen nicht angegeben werden können. Immerhin verdient die Tatsache Beachtung, daß alle rhythmisch schreibenden Präparate 24—72 Stunden nach Herausnahme aus dem Tier in eiskaltem Blut aufbewahrt worden waren; ferner wurde häufig festgestellt, daß zum Zustandekommen der rhythmischen Bewegungen eine kritische Temperatur eingehalten werden mußte, die nicht unwesentlich über 37° lag; so wurde gelegentlich beobachtet (Kurve 19), daß



Kurve 19. Arteria carotis. 1 jähriges Rind. 36 Stunden post mortem. Belastung 20 g. Zeitschreibung 1 Minute.

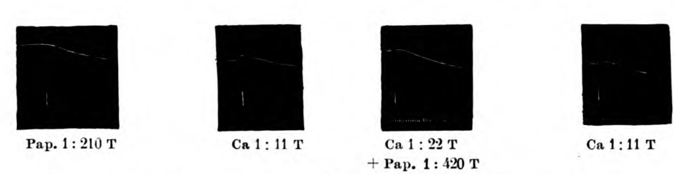
ein Gefäßstreifen bei 38° eine gradlinige Kurve schrieb, während bei 38,5° Pendelbewegungen prompt auftraten. Bei anderen Präparaten mußte bis 40° hinaufgegangen werden. Endlich fiel auf und muß bei derartigen Versuchen berücksichtigt werden, daß besonders bei nicht pendelnden Präparaten bereits Wechsel der Ringerlösung zu einem brüsken Tonusabfall führt, der aber fast ebenso rasch wieder ausgeglichen wird (Kurve 20). Die Ursache dafür anzugeben, ist uns



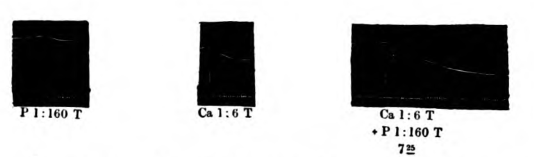
Kurve 20. Arteria carotis. 1 jähriges Rind. 2 Stunden post mortem. Belastung 20 g. Temperatur 39°.

nicht möglich, jedenfalls kommen Temperaturschwankungen dafür nicht in Betracht. Zur Auswertung erregender oder lähmender Effekte waren aber auch die keine rhythmischen Schwankungen zeigenden Präparate gut geeignet, obwohl nach Wechsel der Giftlösung gegen Ringer häufig kein Tonusanstieg zur alten Höhe erfolgte, sondern nur eine neue Einstellung auf tieferem Niveau.

Unter diesen Umständen ergab sich ganz in Übereinstimmung mit den an Uterus und Darm gemachten Erfahrungen, daß Papaverin 1 : 430 000 bis 1 : 80 000 und Kampfer 1 : 20 000 bis 1 : 4 000 deutliche und durch Auswaschen verhältnismäßig leicht zu beseitigende Hemmungswirkungen entfalten, die sich bei Kombination in der Weise addieren, daß man mit den halben Dosen den gleichen Gesamteffekt erzielt oder daß mit den ganzen Dosen eine gesteigerte Wirkung eintritt (Kurve 21a und b). Noch schöner ließ sich diese Erscheinung

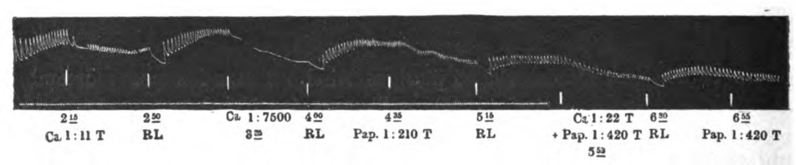


Kurve 21 a. Arteria carotis. 1 jähriges Rind. 3 Stunden post mortem. Belastung 20 g. Temperatur 39,5°. Zeitschreibung 1 Minute.



Kurve 21 b. Arteria carotis. 1 jähriges Rind. 2 Stunden post mortem. Belastung 20 g. Temperatur 39°. Zeitschreibung 1 Minute.

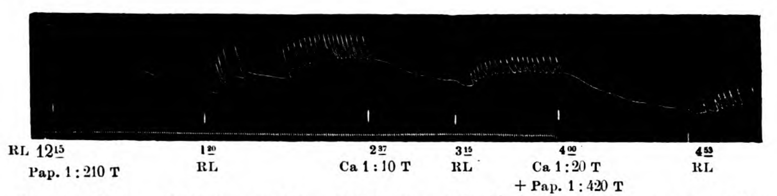
an den rhythmisch sich bewegenden Präparaten zeigen. Hier ergab sich, daß Kampfer wie Papaverin in niedrigsten Konzentrationen nur eine Tonusabnahme und eine Verminderung der Höhe der Pendelbewegungen bewirken, während etwas höhere Konzentrationen zu reversibler Aufhebung der Pendelbewegung unter Tonusabfall führen (Kurve 22a und b).



Kurve 22 a. Arteria carotis. 1 jähriges Rind. 48 Stunden post mortem. Belastung 20 g. Temperatur 41—42°. Zeitschreibung 1 Minute.

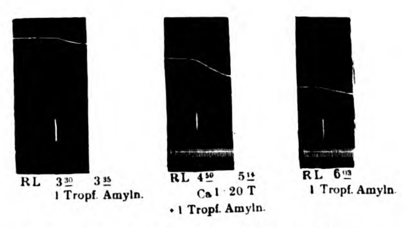
Die gleiche additive Wirkung ließ sich auch bei der Kombination Kampfer + Amylnitrit exakt nachweisen. Benutzt wurde eine durch Schütteln von Ringerlösung mit überschüssigem Amylnitrit gesättigte

Lösung, die klar filtriert wurde. In manchen Versuchen genügten bereits 0,05 ccm der zehnfach verdünnten Stammlösung, um einen brauchbaren Effekt zu erzielen.

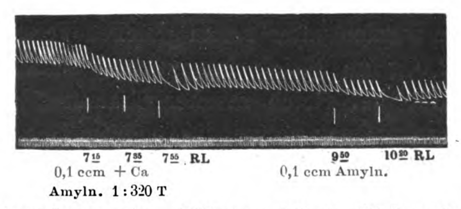


Kurve 22 b. Arteria carotis. 1 jähriges Rind. 24 Stunden post mortem. Belastung 20 g. Temperatur 39°. Zeitschreibung 1 Minute.

Besonders trat das bei den offenbar noch empfindlicheren rhythmisch schreibenden Arterienstreifen hervor. Hier ließ sich auch zeigen, daß Kampfer in unterschwelligen Konzentrationen den Amylnitriteffekt nicht aufhebt, und daß auch schon bei ganz schwach wirksamen Konzentrationen von Kampfer und Amylnitrit eine Wirkungsverstärkung meßbar wird (Kurve 23 a und b).



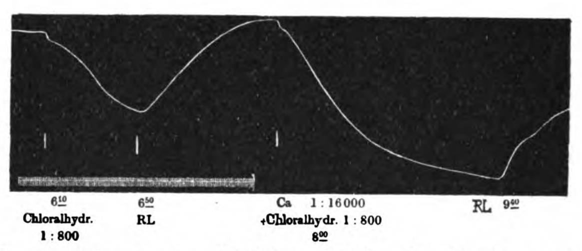
Kurve 23 a. Arteria carotis. 1 jähriges Rind. 24 Stunden post mortem. Belastung 32 g. Temperatur 39°. Zeitschreibung 1 Minute.



Kurve 23 b. Arteria carotis. 1 jähriges Rind. 24 Stunden post mortem. Belastung 32 g. Temperatur 41—42°. Zeitschreibung 1 Minute.

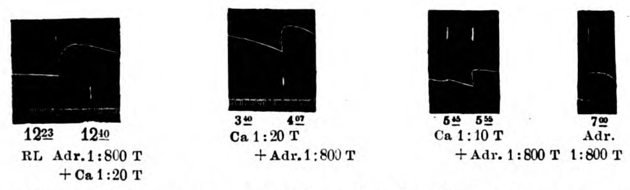
Weitere Versuche über Kombination von Kampfer und Chloralhydrat zeigten gleichfalls, daß es sich um Additionswirkung handelt, obgleich Chloralhydrat ein weniger geeignetes Mittel zum Studium von Gefäßwirkungen darstellt (Kurve 24).

Endlich zeigten Versuche, in denen das gefäßkontrahierende Adrenalin (1 : 800000) mit unterschwelligen und Schwellenkonzen-



Kurve 24. Arteria carotis. 1 jähriges Rind. $2^1/_2$ Stunden post mortem. Belastung 20 g. Temperatur 40°. Zeitschreibung 1 Minute.

trationen von Kampfer kombiniert wurde, daß der Adrenalineffekt unvermindert oder nur soweit vermindert eintrat, als es nach der pharmakologischen Kampferwirkung allein zu erwarten war (Kurve 25).



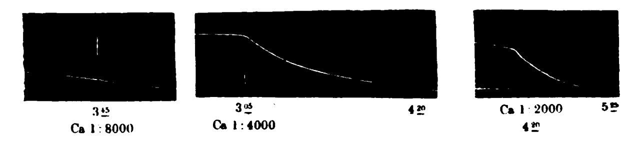
Kurve 25. Arteria carotis. 1 jähriges Rind. 36 Stunden post mortem. Belastung 20 g. Temperatur 39°. Zeitschreibung 1 Minute.

VI. Bronchialmuskulatur.

Es wurde nach Trendelenburg aus dem frisch entnommenen Bronchialast junger Rinder Muskulatur ohne Verletzung herauspräpariert, und daraus wurden drei gleichgeartete benachbarte Streifen geschnitten. Diese wurden unter genau gleichen Versuchsbedingungen (Belastung 0,5—2,0 g an gleich langen und schweren Hebeln im gleichen Wasserbade bei gleich rascher Sauerstoffdurchperlung) geprüft. Dieses Vorgehen war notwendig, weil im Gegensatz zu Uterus, Darm und Arterienstreifen Wirkungen von lähmenden Substanzen an der Bronchialmuskulatur durch Auswaschen mit Ringerlösung nicht reversibel gestaltet werden können, der quantitative Vergleich also an verschiedenen Testobjekten vorgenommen werden mußte.

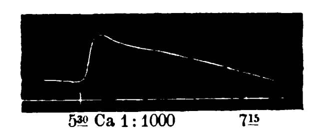
Auch unter Konstanthaltung dieser äußeren Bedingungen kamen wir schließlich zu dem gleichen Ergebnis wie Trendelenburg, daß die Bronchialmuskulatur sich für quantitative Untersuchungen nur mit besonderer Einschränkung verwerten läßt. Immerhin wurden unter

einer großen Anzahl von Versuchen doch einige brauchbare erhalten. So zeigte sich die Abhängigkeit des Grades der lähmenden Wirkung von der verwendeten Kampfer- oder Papaverinkonzentration (Kurve 26a).



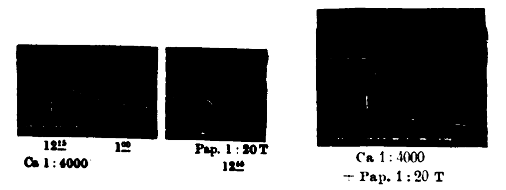
Kurve 26a. Bronchialmuskulatur. 1jähriges Rind. 3 Stunden post mortem. Belastung je 1,2 g.

Demgegenüber scheint beachtenswert, daß wenig höhere Kampferkonzentrationen mitunter zu einer sehr erheblichen Tonussteigerung führen, die allmählich wieder abklingt (Kurve 26b).



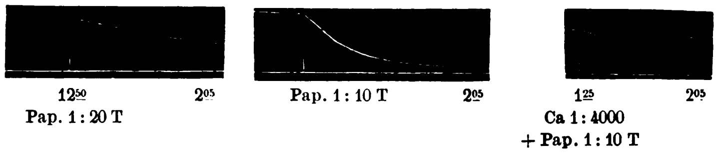
Kurve 26b. Bronchialmuskulatur. 1jähriges Rind. 2 Stunden post mortem. Belastung 1,2 g.

Kombination von Kampfer und Papaverin führte mitunter zu einem additiven oder gar noch verstärkten Effekt (Kurve 27a), in



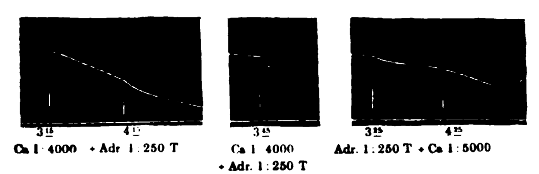
Kurve 27a. Bronchialmuskulatur. 1jähriges Rind. 24 Stunden post mortem. Belastung je 1,2 g.

anderen Fällen, von denen nur ein Beispiel gegeben sei, zu einer Wirkungsverminderung (Kurve 27b).

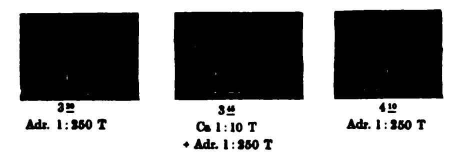


Kurve 27b. Bronchialmuskulatur. $1^1/_2$jähriges Rind. 1 Stunde post mortem. Belastung je 0,5 g.

Bei der Kombination Kampfer-Adrenalin, gleichzeitig oder nacheinander zugegeben, ließ sich die additive Wirkung mitunter hübsch zeigen (Kurve 28a und b).



Kurve 28a. Bronchialmuskulatur. 1 jähriges Rind. 2 Stunden post mortem. Belastung je 2 g.



Kurve 28b. Bronchialmuskulatur. 1 jähriges Rind. 2 Stunden post mortem. Belastung je 3 g.

Im ganzen aber möchten wir auf die Beweiskraft der Versuche gerade an diesem Testobjekt keinen allzu großen Wert legen.

B. Beeinflussung der Atmungsgeschwindigkeit von Muskelzellen durch Kampfer und Chloralhydrat.

I. Froschmuskulatur.

Die angewandte Methodik war das von Lipschitz und Osterroth[1]) angegebene o-Dinitrobenzolverfahren. Es wurde frisch zerschnittene Froschmuskulatur benutzt, von der 2 g-Portionen in je 10 ccm 0,6%iger Kochsalzlösung suspendiert und mit je 0,1 g reinem gepulverten o-Dinitrobenzol vermischt wurden.

Kampfer erwies sich dabei aufs neue als ein sehr kräftiges Narkotikum (Wiechowski); 50% Atmungshemmung wurden bereits durch 1,25‰ Kampfer bewirkt, also durch 8,2 mmol, während zur gleichen Wirkung z. B. 1% Chloralhydrat = 60,5 mmol oder rund das siebenfache nötig waren.

Wurde weiter in einem Versuch unter gleichen Bedingungen die narkotische Wirkung des Kampfers mit der des Äthylalkohols verglichen, so ergab sich, daß für den gleichen Effekt 1,2‰ Kampfer oder 7,89 mmol dagegen 10 Gew.% Alkohol = 2170 mmol, d. i. das

---

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1924, Bd. 205, S. 354.

275fache, notwendig waren. Zu etwa der gleichen Zahl gelangte man, wenn man die Atmungshemmung statt in Kochsalzlösung in 0,75%iger K_2HPO_4-Lösung verglich.

Es ist bemerkenswert, daß Stroß früher genau zu der gleichen Zahl kam, als er Kampfer und Äthylalkohol in bezug auf die zentrale Narkose der weißen Maus verglich, und auch annähernd das gleiche Wirkungsverhältnis am isolierten Darm beobachtete.

Versuch 1.

Kontrollen als Keil. Atmungsdauer 3 Stunden 40 Minuten. Versuchstemperatur 18°. Suspensionsflüssigkeit 0,6%ige NaCl-Lösung.

Giftkonzentration Kampfer in ‰	Millimol	Atmungshemmung in %	
0,5	3,3	0	Kurve 29, *a*
0,75	5,0	9,5	
1,0	6,7	26,0	
1,25	8,3	61,7	
1,5	10,0	88,0	

Giftkonzentration Chloralhydrat in %	Millimol	Atmungshemmung in %	
0,5	30,25	30,4	Kurve 30, *a*
0,75	45,4	44,0	
1,0	60,5	56,0	
1,5	90,8	76,5	
2,0	121,0	86,5	

Kurve 29. Froschmuskulatur. Kurve 30. Froschmuskulatur.

Kombination[1]) in mmol		Atmungshemmung in %
30,25	Chloralhydrat (0,5 %) und	
3,3	Kampfer (0,5 ‰)	36,5
60,5	Chloralhydrat (1,0 %) und	
1,7	Kampfer (0,25 ‰)	61,5
60,5	Chloralhydrat (1,0 %) und	
3,3	Kampfer (0,5 ‰)	62,5
60,5	Chloralhydrat (1,0 %) und	
5,0	Kampfer (0,75 ‰)	77,0
90,8	Chloralhydrat (1,5 %) und	
10,0	Kampfer (1,5 ‰)	> 90,0

Versuch 2.

Kontrollen als Keil. Atmungsdauer 3 Stunden 40 Minuten. Versuchstemperatur 18°. Suspensionsflüssigkeit 0,6 %ige NaCl-Lösung.

Giftkonzentration Kampfer in ‰	Millimol	Atmungshemmung in %	
0,75	5,0	19,5	Kurve 29, b
1,0	6,7	29,0	
1,25	8,3	59,5	
1,5	10,0	85,0	

Giftkonzentration Chloralhydrat in %	Millimol	Atmungshemmung in %	
0,5	30,25	17,0	Kurve 30, b
0,75	45,4	27,0	
1,0	60,5	44,0	
1,25	75,6	54,5	
1,5	90,8	64,0	
1,75	105,9	74,5	

Kombination in mmol		Atmungshemmung in %
30,25	Chloralhydrat (0,5 %) und	
6,7	Kampfer (1,0 ‰)	81,0
45,4	Chloralhydrat (0,75 %) und	
6,7	Kampfer (1,0 ‰)	92,0

1) Bezüglich Deutung der Resultate unter Verwertung der Hemmungskurven der beiden Narkotika, vgl. O. Warburg, Ergebn. d. Physiol. 1914, S. 304; Lipschitz und Gottschalk. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 191, S. 20.

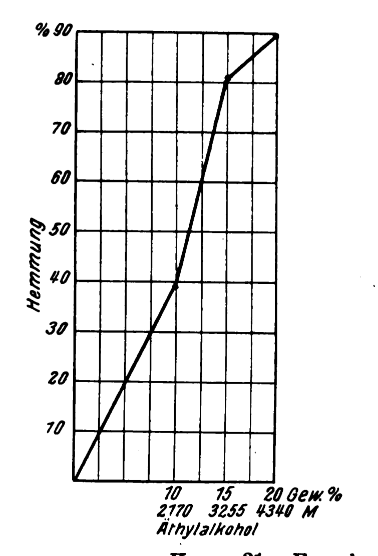
Kombination in mmol		Atmungshemmung in %
30,25	Chloralhydrat (0,5 %) und	
5,0	Kampfer (0.75 ‰)	57,0
60,5	Chloralhydrat (1,0 %) und	
6,7	Kampfer (1,0 ‰)	über 92,0

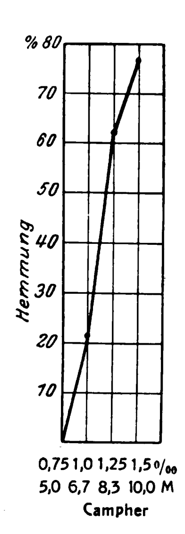
Versuch 3.

Kontrollen als Keil. Atmungsdauer 4 Stunden 30 Minuten. Versuchstemperatur 18°. Suspensionsflüssigkeit 0,6 %ige NaCl-Lösung.

Giftkonzentration Kampfer in ‰	Millimol	Atmungshemmung in %
0,75	5,0	0
1,0	6,7	21,0
1,25	8,3	61,5
1,5	10,0	77,0

Giftkonzentration Äthylalkohol in %	Millimol	Atmungshemmung in %
10,0	2170	49,0
15,0	3255	81,0
20,0	4340	90,0





Kurve 31. Froschmuskulatur.

Versuch 4.

Kontrollen als Keil. Atmungsdauer 4 Stunden 10 Minuten. Versuchstemperatur 18°. Suspensionsflüssigkeit 0,75 %ige K_2HPO_4-Lösung.

Giftkonzentration Kampfer in ‰	Millimol	Atmungshemmung in %
1,25	8,3	0
1,5	10,0	38,0

Giftkonzentration Äthylalkohol in %	Millimol	Atmungshemmung in %
10,0	2170	11,0
15,0	3255	39,0
20,0	4340	73,0
25,0	5425	82,0

II. Kalbsherz.

Die gleichen Atmungsversuche wurden mit zerschnittener, überlebender Kalbsherzmuskulatur bei 37° vorgenommen, die sich für solche Zwecke gut eignet. Es wurde eine möglichst gleichmäßig feine Muskelmasse hergestellt, von der wieder 2 g-Portionen in 0,85 %iger Kochsalzlösung suspendiert wurden.

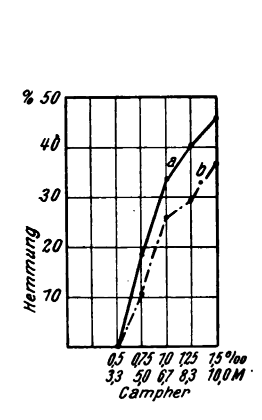
Versuch 1.

Kontrollen als Keil. Atmungsdauer 5 Stunden. Versuchstemperatur 37°.

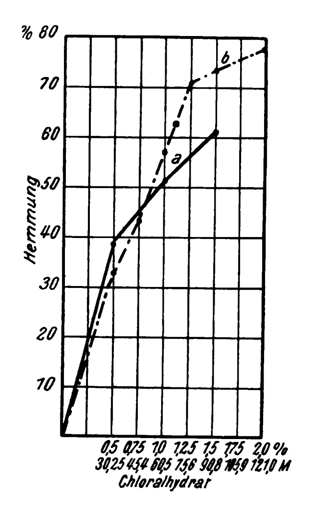
Giftkonzentration Kampfer in ‰	Millimol	Atmungshemmung in %	
0,75	5,0	19,0	Kurve 32, *a*
1,0	6,7	33,6	
1.25	8,3	40,4	
1,5	10,0	46,1	

Giftkonzentration Chloralhydrat in %	Millimol	Atmungshemmung in %	
0,5	30,25	38,5	Kurve 33, *a*
1,0	60,5	51,0	
1,5	90,8	61,0	

Es zeigte sich, daß diese Muskulatur gegen Kampfer weniger empfindlich ist als Froschmuskulatur, obwohl die Empfindlichkeit für Chloralhydrat annähernd die gleiche ist.



Kurve 32. Kalbsherz.



Kurve 33. Kalbsherz.

Versuch 2.

Kontrollen als Keil. Atmungsdauer 5 Stunden. Versuchstemperatur 37°.

Giftkonzentration Kampfer in ‰	Millimol	Atmungshemmung in %	
0,5	3,3	0	Kurve 32, *b*
0,75	5,0	11,0	
1,0	6,7	25,5	
1,25	8,3	29,1	
1,5	10,0	36,4	

Giftkonzentration Chloralhydrat in %	Millimol	Atmungshemmung in %	
0,5	30,25	33,0	Kurve 33, *b*
0,75	45,4	43,6	
1,0	60,5	56,4	
1,25	75,6	71,0	
1.5	90,8	73,6	
2,0	121,0	78,2	

Kombination in mmol		Atmungshemmung in %
30,25 5,0	Chloralhydrat (0,5 %) und Kampfer (0,75 ‰)	47,3
30,25 6,7	Chloralhydrat (0,5 %) und Kampfer (1,0 ‰)	57,3
45,4 5,0	Chloralhydrat (0,75 %) und Kampfer (0,75 ‰)	64,5
45,4 6,7	Chloralhydrat (0,75 %) und Kampfer (1,0 ‰)	67,3
60,5 5,0	Chloralhydrat (1,0 %) und Kampfer (0,75 ‰)	67,3

Aus diesen Atmungsversuchen ergibt sich ganz eindeutig, daß Wirkungsverminderung des einen Mittels durch das andere durch Adsorptionsverdrängung nicht nachweisbar ist, auch dann nicht, wenn unterschwellige Kampferkonzentrationen zur Verwendung kamen. Stets traten additive Wirkungen oder sogar noch etwas stärkere Hemmungen auf, wie sie auch übrigens Warburg[1]) gelegentlich bei Kombination allgemeiner Narkotika beobachtete.

Die letzte Sicherheit bzgl. der Brauchbarkeit der o-Dinitrobenzolmethode ergab ein direkter Vergleich der Atmungshemmung unter Kampfer bei Verwendung dieser und der Barcroftschen Druckdifferenz-Methode.

Zur Verwendung kamen je 0,4 g zerschnittener Froschmuskulatur, in 2 ccm 1,5%iger K_2HPO_4-Lösung suspendiert. Im Einsatz befanden sich 0,25 ccm 33%iger Kalilauge zur Absorption der freiwerdenden Kohlensäure.

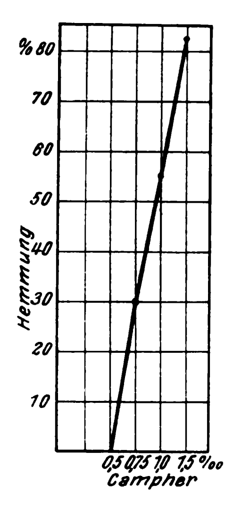
Versuch 1.

Atmungsdauer 2 Stunden 30 Minuten in reinem Sauerstoff.
Temperatur 14,5°.

Kampfer in ‰	Verbrauchte cmm O_2	Hemmung in %
0	130	0
0,75	91	30,0
1,0	60	54,0
1,5	23	82,4

1) a. a. O.

Es wurde also mittels der Barcroft-Methode eine Wirkungskurve des Kampfers erhalten, die der mit der o-Dinitrobenzol-Methode gewonnenen entspricht (vgl. Kurve 31, S. 363).



Kurve 34. Froschmuskulatur.

Versuch 2.

Versuchsanordnung wie oben. Für jeden Barcroft-Versuch 0,4 g Froschmuskulatur in 2 ccm 1,5 %iger K_2HPO_4-Lösung. Aus der gleichen Muskelmasse für jeden Dinitrobenzol-Reduktionsversuch 2,0 g Froschmuskulatur in 10 ccm 1,5 %iger K_2HPO_4-Lösung.

Barcroft Atmungsdauer 1/2 Stunde in reinem Sauerstoff, Versuchstemperatur 14,5°			Dinitrobenzolreduktion Reduktionsdauer 3 Stunden, Versuchstemperatur 20°
Chloralhydrat in %	Verbrauchte cmm O_2	Hemmung in %	Hemmung in %
0	340	0	0
0,75	195	43	33,0
1,0	191	44	40,0
2,0	98	72	82,5

Zusammenfassung.

1. Es wurde die kombinierte Wirkung von Kampfer mit anderen lähmenden oder erregenden Pharmaka an den mechanischen Funktionen und dem Gaswechsel überlebender Organe und Zellen geprüft. Verwendet wurden Meerschweinchenuterus, Kaninchenuterus, Kanin-

chendarm, Carotisstreifen, Bronchialmuskulatur, Kaltblütermuskelzellen und Warmblüterherzmuskulatur.

2. Sowohl bei Prüfung von Papaverin und allgemeinen Narkoticis (Chloralhydrat) als von Amylnitrit und Adrenalin wurden Additionswirkungen beobachtet oder, wenn der Kampfer in unterschwelligen Konzentrationen angewendet wurde, keine verminderte Hemmungswirkung des wirksamen Mittels. Auch der Pilokarpineffekt wurde nur dann durch Kampfer vermindert, wenn dieser in bereits lähmenden Konzentrationen kombiniert wurde.

3. Diesem Ergebnis steht die Beobachtung gegenüber, daß sowohl die zu Rhythmussteigerung und Extrasystolen führende Wirkung kleinster Papaveringaben als die herzlähmende Wirkung großer Papaverindosen durch Kampfer antagonistisch beeinflußt wird. Dies zeigt sich sowohl am überlebenden Kaninchenherzen als am nach Straub präparierten Froschherzen. Für die Auffassung dieser Kampferwirkungen als einer unspezifischen Adsorptionsverdrängung (Wieland) fand sich kein Anhalt.

4. Die mittels der o-Dinitrobenzolmethode gefundene Atmungshemmung von Muskulatur durch Kampfer wurde mittels der Barcroftschen Druckdifferenz-Methode bestätigt. Die narkotische Wirksamkeit des Kampfers an Muskelbrei beträgt das 275fache der Wirkungsstärke von Äthylalkohol und das siebenfache der von Chloralhydrat.

5. Die Kombination von Kampfer mit Papaverin kann sich auch ohne vorhandene Potenzierungswirkung als praktisch nützlich erweisen.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

